Infections de la personne âgée
Pneumonie, infection urinaire, septicémie, antibiothérapie

O. Leroy

Service de réanimation et maladies infectieuses.

CH Tourcoing

Sommaire

* **Pneumonies**
  - Ø**Communautaires**
  - Ø**Acquises en institution**
* **Infections urinaires**
  - Ø**de l'homme**
  - Ø**de la femme**
  - Ø**acquises en institution**
* **Septicémies**
  - Ø **Analyse pronostique**
* **Pneumonies**
  - Ø**Nosocomiales**
* **Antibiothérapie**

Diagnostic d'une pneumonie communautaire

* **Conjonction de signes cliniques, biologiques et radiologiques**
* **Valeur évocatrice très variable de la symptomatologie clinique**
* **Problème de l'indication**
  - **du cliché thoracique**
  - **des explorations biologiques**

Pneumonie communautaire: critères diagnostiques

* **Infiltrat radiologique récent**

* **Apparition brutale d'un signe majeur ou de 2 signes mineurs:**

  - **signes majeurs = toux, fièvre, expectoration purulente**

  - **signes mineurs = dyspnée, douleur pleurale, tr. mentaux, signes de consolidation, hyperleucocytose > 12 000 / mm 3**

Fine MJ *Am J Med 88 (suppl5): 1N-8N*

Incidence des symptômes

Riquelme ***(Am J Respir Crit Care Med 1996;154:1450-5)***

- **101 sujets âgés > 65 ans avec pneumonie communautaire**
- **Symptomatologie d'appel:**
  - **Dyspnée = 70%** -- **Toux = 66%**
  - **Fièvre = 63%** -- **Asthénie = 57%**
  - **Frissons = 23%** -- **Douleurs thoraciques = 34%**
  - **Altération des capacités mentales = 45%**

Diagnostic de la pneumonie communautaire du sujet âgé: Au total

- **Peu d’études spécifiquement consacrées au sujet âgé**
- **Diagnostic positif difficile chez le sujet âgé**
- **Le cliché thoracique = argument décisionnel fondamental**
- **Mais, les circonstances imposant sa réalisation chez le sujet âgé ne sont pas bien précisées...**

Radiographie de thorax ?

dans la mesure où l'on admet que :

– ce sont essentiellement les pneumonies qui relèvent d'une antibiothérapie

– les signes cliniques sont peu discriminatifs (pneumonie/bronchite)

la radiographie de thorax initiale est recommandée en présence d'une IRB lorsque :

– les données cliniques sont évocatrices de pneumonie

– les données cliniques sont peu évocatrices du diagnostic de pneumonie MAIS que le contexte de survenue (comorbidité, âge > 75 ans, vie en institution) expose à une sémiologie trompeuse et à un risque potentiel d'évolution compliquée

Facteurs de risque

Koivula I et al. ***(Am.J.Med 1994;96:313)***

- **1 ville (24176 hab.) - 3 ans - 4175 pts ≥ 60 ans**
  - *** 274 épisodes de pneumonie**
  - *** Facteurs de risque en multivariée:**
    - **Alcoolisme RR = 9.0**
    - **TT immunosuppresseur RR=3.1**
    - **Pathologie pulmonaire RR= 3.0**
    - **Asthme RR = 4.2**
    - **Pathologie cardiaque RR = 1.9**
    - **Age > 70 ans RR=1.5**

Stratégie de décision d'hospitalisation

Signes de gravité

Atteinte des fonctions vitales
- PAS < 90 mmHg
- Freq Card > 120/ min.
- Freq Respir > 30/min.

Atteinte des fonctions supérieures
Température > 40 ou < 35 °C
Inhalation
Obstacle trachéobronchique

Analyse du terrain

Age

Age < ou > 65 ans
insuffisance d'organe, immunodépression
diabète non équilibré
vie en institution, hospitalisation < 1 an

Age > 65 ans et > ou = 1 altération
Age < 65 ans et > 1 altération

Situations particulières

Complications de la pneumonie
Néoplasie associée évolutive
Conditions socio-économiques défavorables
Isolement ou inobservance prévisible

Med Mal Inf 2000; 30:565-80

Critères d'hospitalisation du sujet âgé

Age	**Facteurs de risque de mortalité**		
	Aucun	**1**	**2 ou plus**
inférieur ou égal à 65 ans	**Traitement ambulatoire**	**Généralement traitement ambulatoire**	**Hospitalisation**
supérieur à 65 ans	**Traitement ambulatoire**	**Généralement hospitalisation**	**Hospitalisation**

Définition d'une pneumonie grave

F Détresse respiratoire
- polypnée > 30 / min.
- PaO2/FiO2 < 250 mmHg
- Ventilation mécanique

F Atteinte radiologique
- bilatérale
- multilobaire
- extensive (>50% en moins de 48 h)

F Altérations hémodynamiques
- PAS < 90 mmHg
- PAD < 60 mmHg
- recours aux vasopresseurs > 4 h
- diurèse < 80 ml /4h ou insuffisance rénale aiguë avec dialyse

Am Rev Respir Dis 1993;148:1418-26

Critères d'admission en réanimation

n **Critères de l'ATS :**

4 **Sensibilité élevée mais spécificité faible**

n **Elaboration des critères simplifiés:**

F **2 / 3 critères mineurs:**

µ **PAS < 90mmHg, PaO_2/FiO_2 < 250 mmHg, atteinte multilobaire**

F **1/ 2 critère majeur**

µ **choc septique, recours à une Ventilation Mécanique**

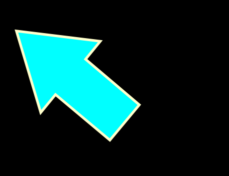
* **Sensibilité 78%, spécificité 94%**

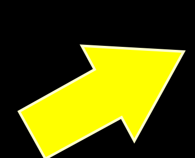
Ewig S *Am J Respir Crit Care Med 1998;158:1102-8*

Pneumonie: étiologie

Ville (âge < 60 ans)

- ***Mycoplasme***
- ***Chlamydiae***
- ***H.influenzae***







- ***H.influenzae***
- **BGN**
- ***Legionella***
- ***S.aureus***
- ***Chlamydiae***



Ville (âge > 60 ans)

- ***H.influenzae***
- **BGN**
- ***S.aureus***



ICU

- ***Legionella***
- **BGN**
- ***Mycoplasme***
- ***S.aureus***
- **BK, Agents fongiques**

Influence de l'âge sur l'étiologie des Pneumonies Hospitalisées

	Age 12-64 ans n=239	**Age 65-79 ans n=124**
Données négatives	**66 (28%)**	**43 (34.7%)**
S.pneumoniae	**117 (49%)**	**67 (54%)**
S.aureus	**4 (1.6%)**	**1 (0.8%)**
Bacille Gram neg	**2 (0.8%)**	**2 (1.6%)**
H.influenzae	**17 (7%)**	**19 (15%)**
***Legionella* spp**	**16 (6.7%)**	**4 (3.2%)**
Virus influenza	**15 (6.3%)**	**11 (8.8%)**

Venkatesan P et al. ***(Thorax 1990;45:254)***

Influence de l'âge sur l'étiologie des Pneumonies Hospitalisées en réa

	≥ 65 ans	< 65 ans
Diagnostic inconnu	**109 (38.1%)**	**90 (39.4%)**
Germes isolés	**224**	**176**
S.pneumoniae	**72 (32.1%)**	**65 (37.1%)**
Staphylococcus spp.	**43 (19.2%)**	**31 (17.7%)**
H.influenzae	**27 (12.1%)**	**25 (14.3%)**
E.coli	**15 (6.7%)**	**10 (5.7%)**
K.E.S spp.	**16 (7.2%)**	**11 (6.3%)**
Proteus spp.	**8 (3.6%)**	**5 (2.9%)**
Pseudomonas spp.	**7 (3.1%)**	**3 (1.7%)**
Chlamydia spp.	**4 (1.8%)**	**3 (1.7%)**

Leroy JAGS 1999; 475: 539-46

Incidence des intracellulaires chez le sujet âgé

Lim WS (*Thorax 2001; 56:296-301*)

*** Nottingham (UK) : 267 Adultes > 16 ans - 12 mois (1998-99)**

*** Intracellulaires = 20%**

*** Sujets > 75 ans : 16% v 27% (OR 0.5, 95% CI 0.3 to 0.9).**

El-Solh AA *(Am J Respir Crit Care Med 2001; 163: 645-651)*

*** Buffalo (USA) - 104 patients > 75 ans**

*** 57 patients avec PNP communautaire: Intracellulaires = 11%**

*** 47 patients avec PNP institutionnalisée: Intracellulaires = 0%**

Importance des co-infections

Ramirez JA et al *(IDSA 2000, Abst 140)*

* **890 patients présentant une pneumonie**
* **388 patients avec diagnostic positif**
  - **230 (59%) patients avec pathogènes typiques**
  - **102 (26%) patients avec pathogènes atypiques**
  - **56 (14%) patients avce étiologie mixte**

L’identification d’un pathogène typique n’est pas suffisante pour exclure la possibilité d’un germe atypique agissant comme co-pathogène

Orientation étiologique

Ruiz M et al ***(Am J Respir Crit Care Med 1999;160:397-405)***

- **395 patients hospitalisés pour PNP**
- **Corrélations entre étiologie ou groupe étiologique et présentation clinique, âge, terrain sous-jacent et sévérité de l'infection**

- **Age:**
  - **≥ 60 ans : aucune orientation**
  - **< 60 ans : virale (OR = 2.3) ou *Mycoplasma* (OR =5.4)**
- **Institution: aucune orientation**
- **Comorbidité:**
  - **aucune: virale ou atypique (OR= 1.9)**
  - **tabagisme: *Legionella* (OR =3.2) ou *C.pneumoniae* (OR =5.6)**
  - **atteinte hépatique ou alcoolisme: Pneumocoque (OR=3.9)**
  - **atteinte pulmonaire: BGN voire *P.aeruginosa* (OR =3.1)**
  - **atteinte neurologique: inhalation (OR= 20.1)**
- **Sévérité: pneumocoque (OR=2.5) ou BGN (OR=2.5)**
- **Présentation clinico-radiologique: aucune orientation**

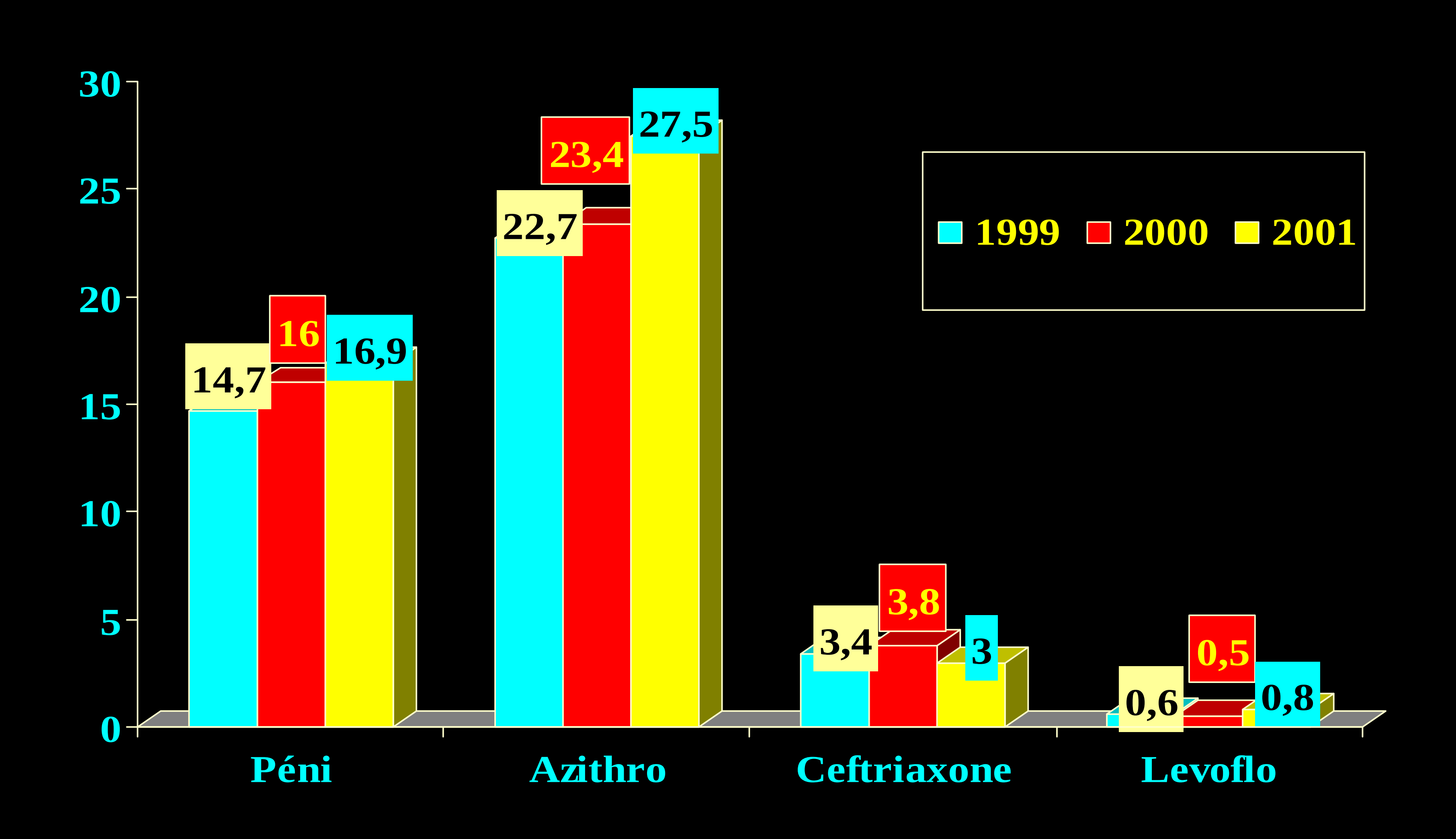
Développement de résistance bactérienne

* **La plupart des germes ont développé des résistances**
* **Tous les antibiotiques sont touchés**
* **De grandes variations existent entre les sites infectés et les pays**

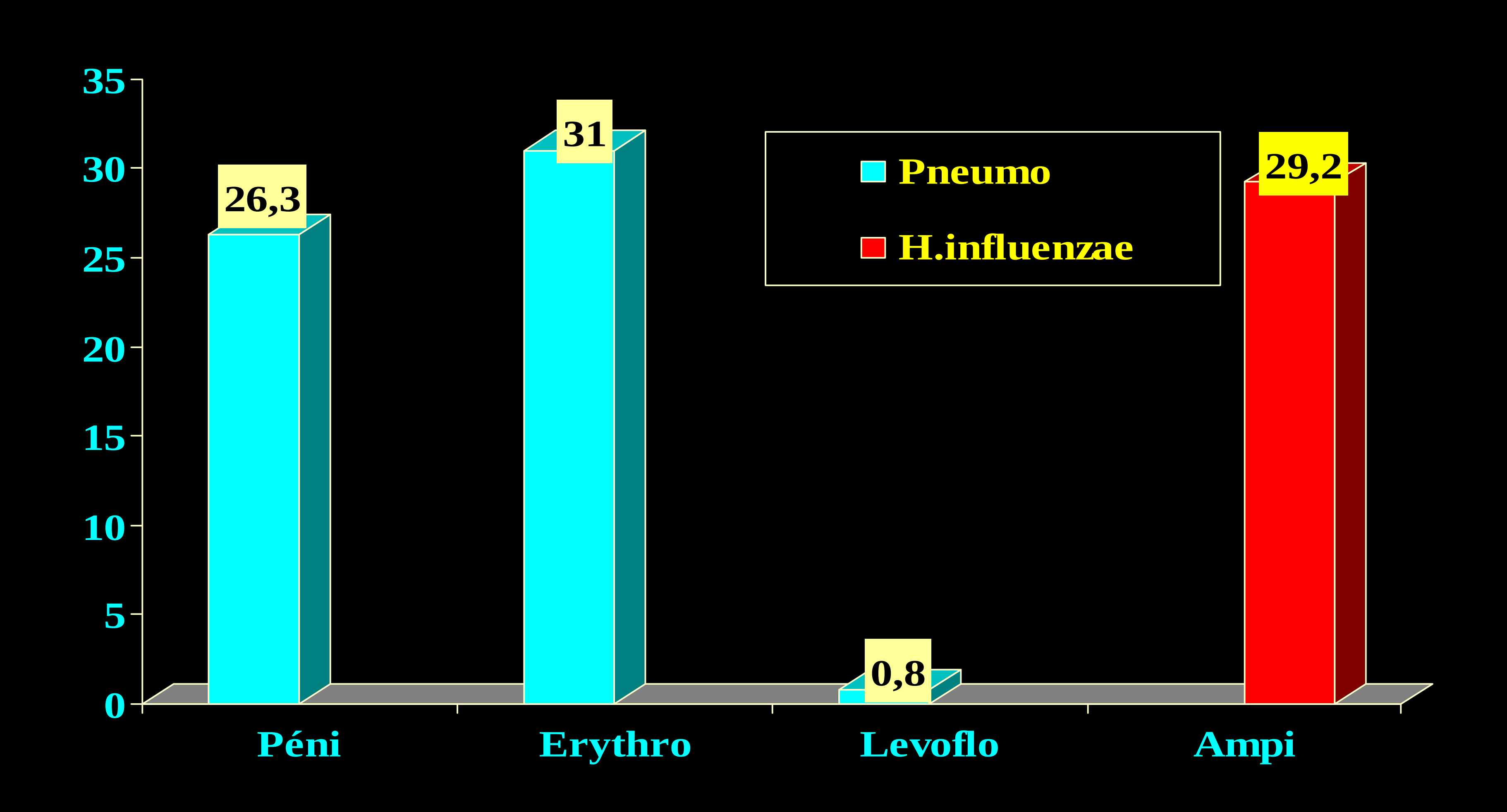
Résistance des germes respiratoires

* **Intérêt des données nord-américaines où les quinolones respiratoires sont très utilisées**
  - **Canadian Bacterial Surveillance Network**
  - **TRUST (tracking resistance in the US today) -**
  - **PROTEKT (Prospective Resistant Organism Tracking and Epidemiology for the Ketolide Telithromycin)**

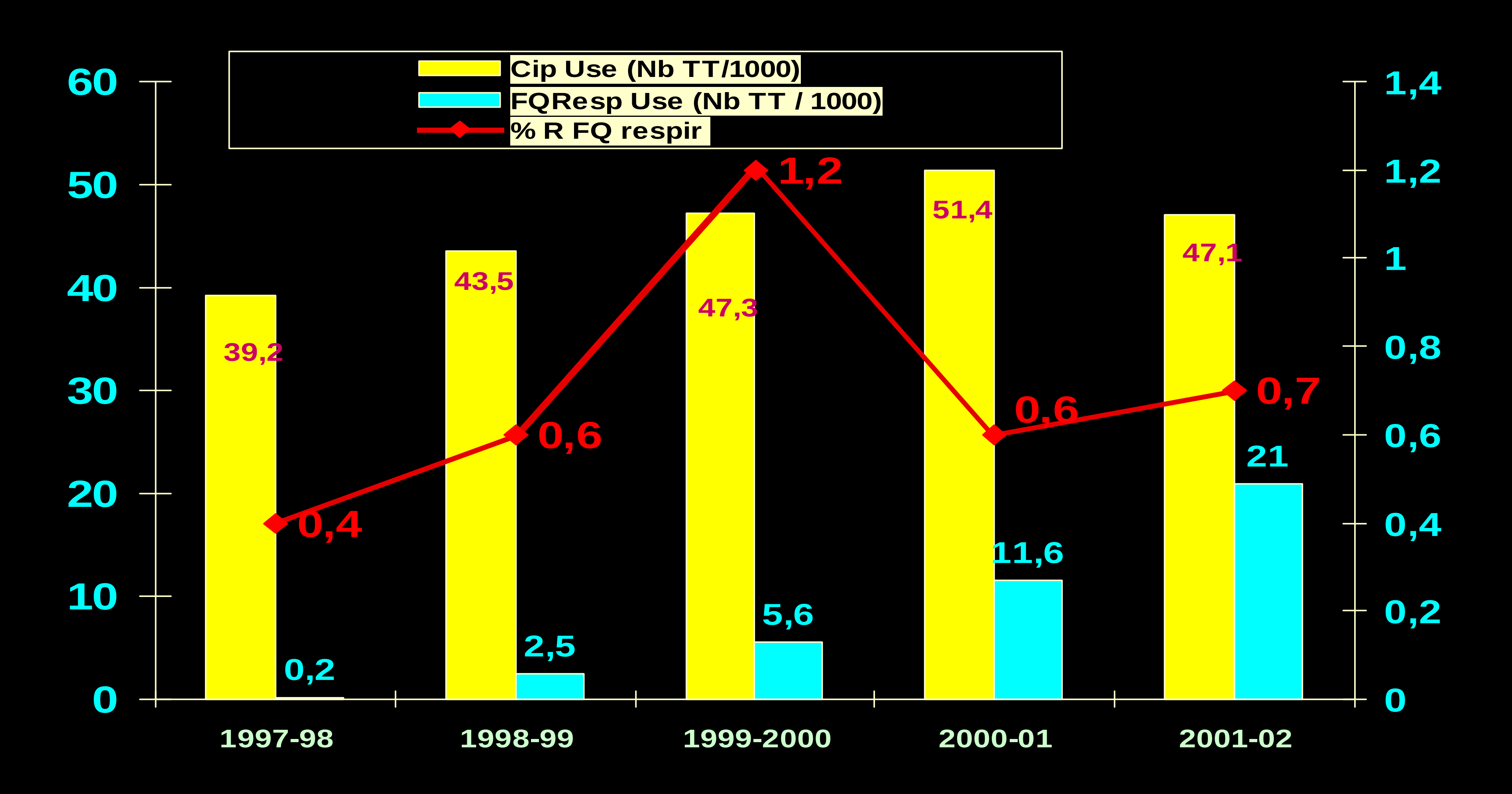
Résistance du pneumocoque (TRUST)



Résistance du pneumocoque et H.influenzae *(PROTEKT 2001)*

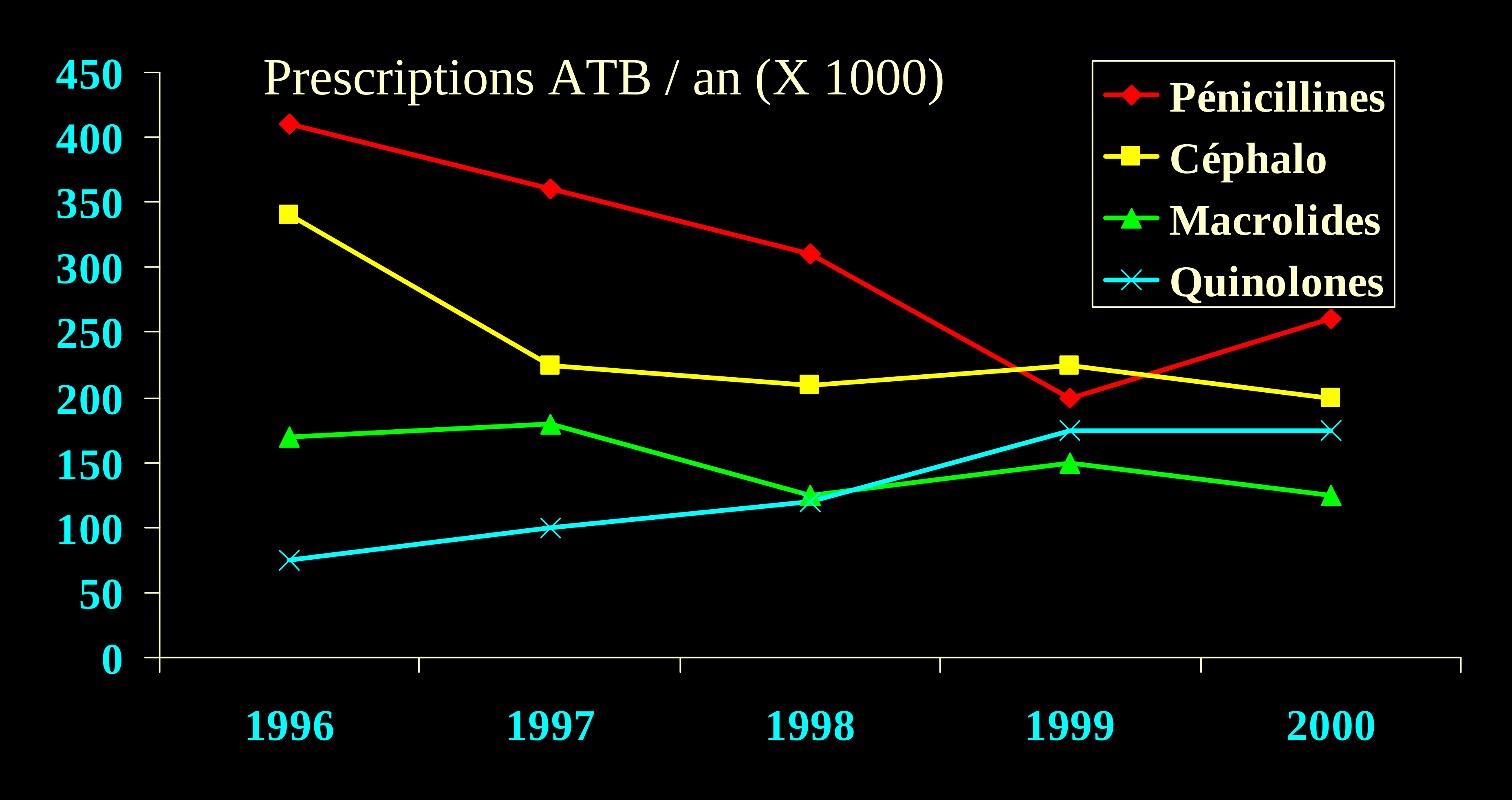


Émergence de mutants R lors des traitements par quinolones



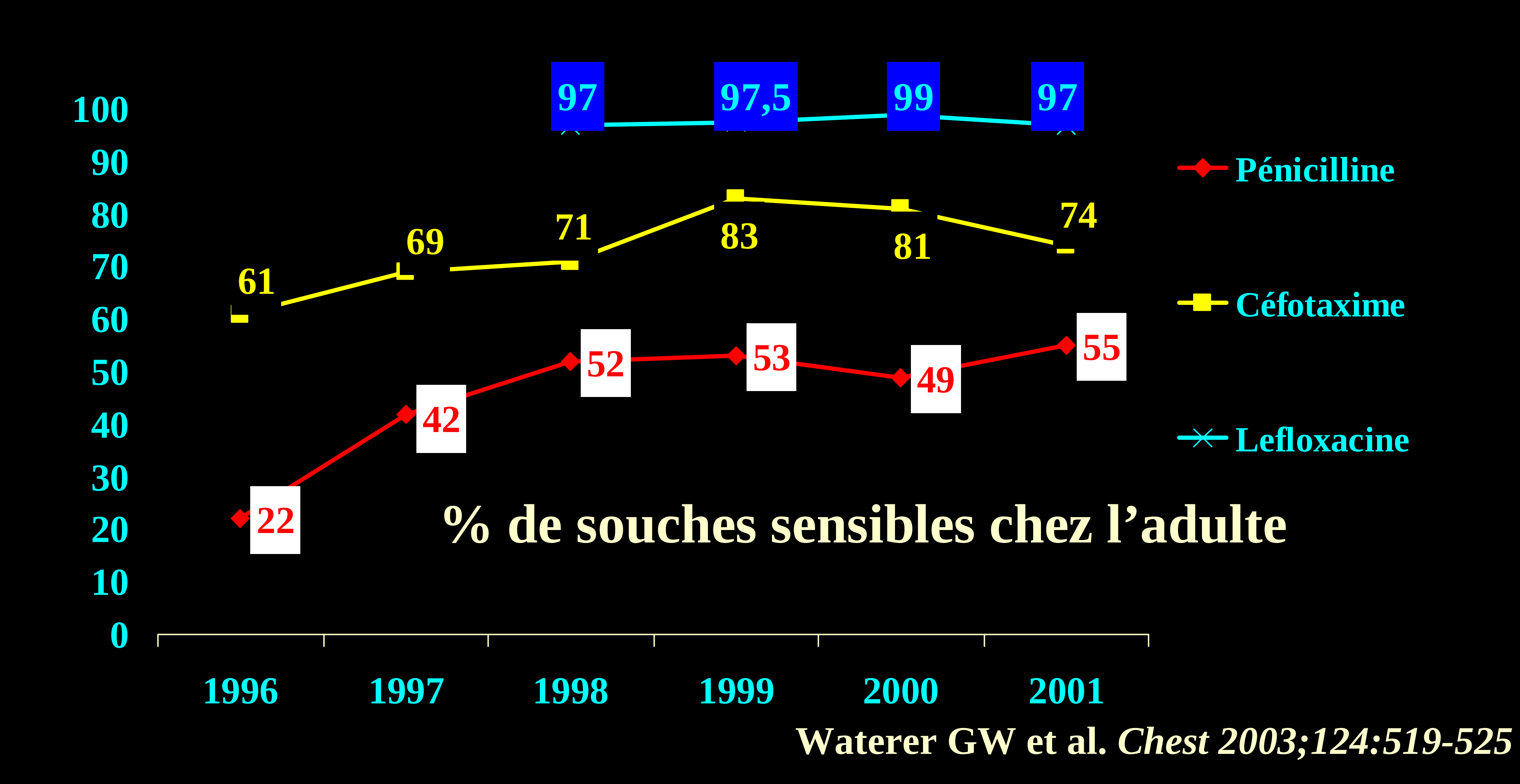
Zhanel GG et al. *ICAAC 2002 Abst C2-1630*

Evolution de la sensibilité du pneumocoque à Memphis 1996-2001



Waterer GW et al. ***Chest 2003;124:519-525***

Evolution de la sensibilité du pneumocoque à Memphis 1996-2001



Facteurs de risque de la résistance de *S.pneumoniae*

- Ages extrêmes
- Séjour en crèche
- Institutionnalisation
- Antibiothérapie récente, notamment par β-lactamine
- Infection par le VIH
- Immunodépression
- Hospitalisation récente

Campbell GD *Clin. Infect. Dis 1998;26:1188-95*

Problème du diagnostic étiologique des pneumonies

* **Délai pour le diagnostic**
  - **4 QQ heures pour examen direct et détection antigènes**
  - **4 24 h pour hémocultures et PCR**
  - **4 48 h pour cultures et sensibilités**
  - **4 > 48 h pour la sérologie**
* **Aucune sensibilité ou spécificité absolue**

Pneumonie communautaire: Bilan étiologique ?

- **ECBC avec examen direct et culture**
- **Hémocultures**
- **Ponction pleurale en cas d'épanchement**
- **Recherche d'AG urinaires de *L. pneumophila***
  - **doute diagnostique, forme grave admise en réanimation**
- **Études sérologiques: inutiles car résultats tardifs**
- **PCR =laboratoires d'exception.**
- **Techniques endoscopiques:**
  - **pneumonies fulminantes, échec du traitement initial ?**

Clin Infect Dis 2000;31:347-82.

Critères de positivité des sécrétions trachéales

Analyse cytologique:

* **polynucléaires altérés > 25 / champ**
* **présence de macrophages alvéolaires et cellules bronchiques**
* **peu de cellules pavimenteuses**

Analyse bactériologique et culture:

* **flore unique avec $\geq 10^5$ cfu / ml**

Intérêt des hémocultures ?

- **1 an - 1 hôpital - 517 patients avec PNP**
- **$\geq$ 2 HC / patients soit 34 122 $**
- **34 pts avec HC + (6.6%): *S.pneumoniae* n=29**
- **7 modifications thérapeutiques induites (1.4%)**
  - **1 seule fois pour TT empirique inadapté (*H. influenzae*)**
- **Dépense = 34 122 $ pour 1 patient ...**

Chalasani NP et al ***(Chest 1995;108:932)***

Intérêt de la ponction lombaire en cas de pneumonie communautaire

* **Diffusion méningée possible avec certains germes:**

  pneumocoque +++

* **Indication privilégiée = confusion fébrile associée**

* **Intérêt thérapeutique = antibiothérapie à diffusion méningée**

Antibiothérapie probabiliste:

* Urgence du traitement
* Schémas probabilistes

Impact pronostique du délai de l'ATB

Meehan TP ***(JAMA 1997;278:2080-4)***

- **3555 hôpitaux, 14069 pts > 65 ans**
- **Diminution de la mortalité à 30 jours avec administration du traitement < 8 h / arrivée (OR = 0.85)**

Duncan RA ***(IDSA 2000 Abst. 166)***

- **687 pts avec délai d'administration < 24h**
- **Accroissement de la durée d'hospitalisation avec celui du délai de traitement: 4 j si >2h et <4h vs 5 j si > 12h**

Pneumonies communautaires

Recommandations françaises

* Révision IVème conférence de consensus de la SPILF en 2000
* Recommandations de l'AFSSAPS 2002

Recommandations françaises

Adulte ambulatoire > 65 ans
Hospitalisation en médecine

- **Cas général**
  - Amox-ac clavulanique ou ceftriaxone
- **Suspicion intracellulaire**
  - Amox-clav + macrolide
  - Amox + ofloxacine
  - C3G + macrolide
  - Nelle FQ antipneumococcique
- **Suspicion d'inhalation**
  - Amox-clav
  - C3G +metronidazole

Hospitalisation en réanimation

- **Cas général**
  - Amox-clav ou C3G
    et
    Macrolide ou quinolone
    (Oflo, cipro, Nelle FQ)
- **Suspicion Légionellose**
  - Ajout de rifampicine

Med Mal Infect 2000;30:566-80

Pneumonie communautaire

Recommandations de l'AFSSAPS 2002

L'antibiothérapie sans délai est toujours recommandée Traitement de 1ère intention :
Adulte sans facteurs de risque de mortalité ni signe de gravité, En cas de suspicion du pneumocoque (> 40 ans et/ou comorbidités)
Amoxicilline 3 g / j Ketek
En cas de suspicion d'infection à bactéries «atypiques » (contexte épidémique, < 40 ans, absence de comorbidités)
Macrolides Ketek

Les autres classes d'atb ainsi que la bithérapie d'emblée n'ont pas de justification.

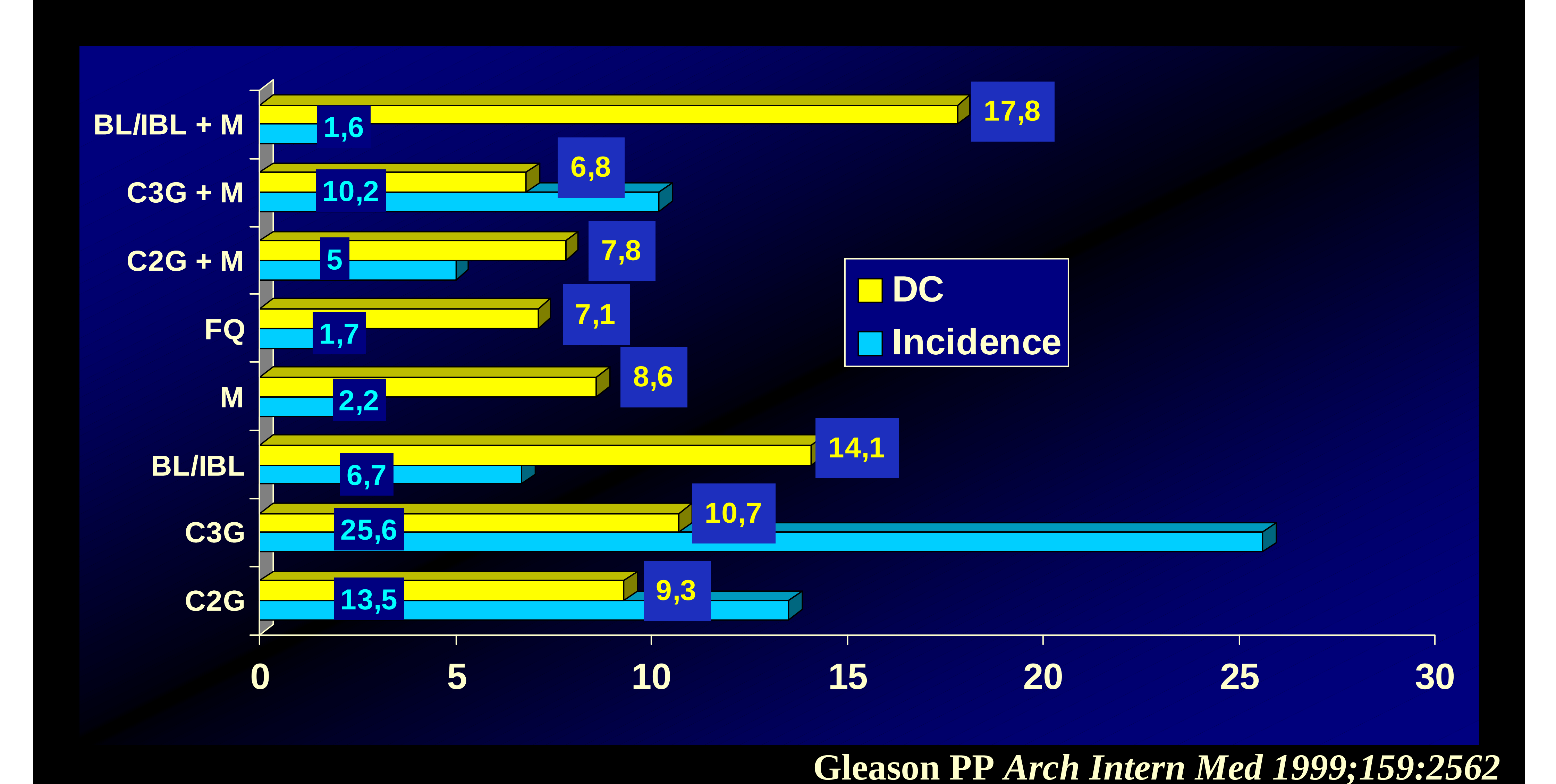
(30 septembre 2002)

Intérêt du spectre antibactérien « maximaliste »

- 12945 patients ≥ 65 ans
  - 9751 PNP communautaires
  - 3194 PNP institutionnalisées
- Incidence des divers schémas antibiotiques de 48 premières heures
- Mortalité à 30 jours ajustée sur données cliniques et sévérité

Gleason PP *Arch Intern Med 1999;159:2562-72*

Incidence et mortalité des principaux schémas antibiotiques



Gleason PP *Arch Intern Med 1999;159:2562*

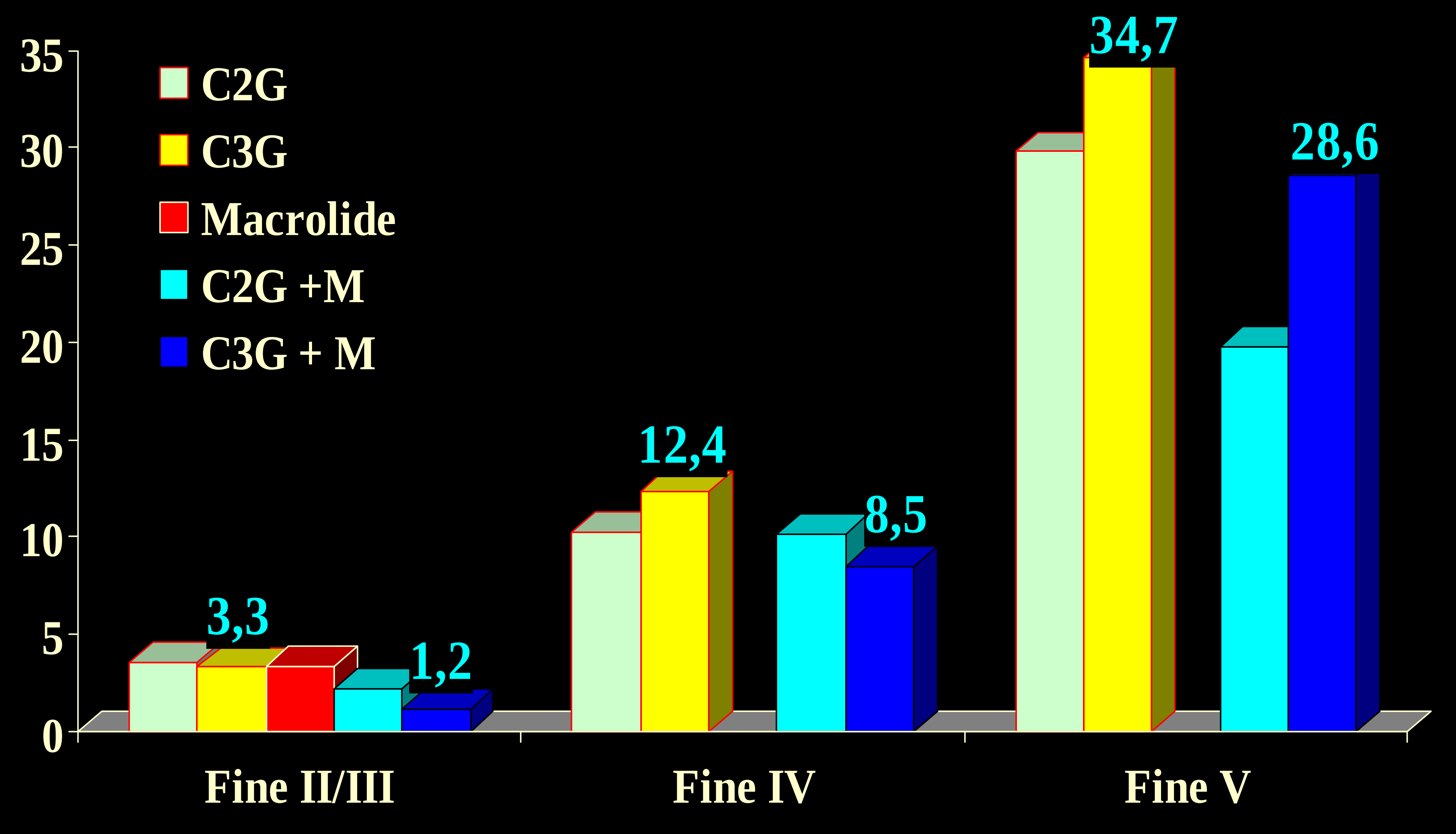
Intérêt du spectre antibactérien « maximaliste »

Mortalité à 30 jours ajustée sur données cliniques, et sévérité

- **Si référence = C3G non anti-*Pseudomonas***
  - **Bétalactamine + inhibiteur AOR = 1.09**
  - **Macrolide AOR = 1.07**
  - **C2G plus macrolide AOR = 0.78**
  - **C3G plus macrolide AOR = 0.66**
  - **Quinolone (Oflo, Cipro) AOR = 0.64**
  - **BL-IBL + macrolide AOR = 1.61**

Gleason PP *Arch Intern Med 1999;159:2562*

Mortalité / schémas « usuels »



12945 patients: 9751 PAC + 3194 « Nursing Home » Pneumonie

Réévaluation à 48-72 heures: Impérative

Non amélioration:

- 4 **Persistance hyperthermie**
- 4 **Aggravation radiologique**
- 4 **Explorations complémentaires**
  - **endoscopiques = agent étiologique**
  - **endoscopiques & scanographiques = obstacle mécanique, cloisonnement**
- 4 **Modifications de l'antibiothérapie**

Amélioration:

- * **Défervescence thermique**
- * **Décalage radio-clinique**

Résolution des infiltrats pulmonaires en cas de pneumonie

Mittl ***(Am J Respir Crit Care Med 1994;149:630)***

- **81 patients non immunodéprimés**
- **Suivi radiologique: un cliché / 2 semaines pendant 8 semaines puis / 4 semaines pendant 24 semaines.**
- **Disparition des images:**
  - **4** Après 2 semaines = 50.6% des patients
  - **4** Après 4 semaines = 66.7% des patients
- **Analyse multivariée: disparition lente des images = atteinte > 1 lobe et âge progressivement croissant.**

Pronostic des pneumonies communautaires

* **Éléments pronostiques**
* **Scores pronostiques**
* **Rôle de l’âge**
* **Rôle de l’antibiothérapie**

Facteurs prédictifs de mortalité des pneumonies hospitalisées

Méta-analyse: 11 facteurs indépendants

« Dépendants » du patient

* sexe masculin (OR = 1,3)
* diabète (OR = 1,3)
* terrain sous-jacent
  - néoplasie (OR = 2,8)
  - pb neurologique (OR = 4,6)

« Dépendants » de la pneumonie

* douleur pleurale (OR = 0,5)
* hypothermie (OR = 5,0)
* hypotension artérielle (OR = 4,8)
* polypnée (OR = 2,9)
* bactériémie (OR = 2,8)
* leucopénie (OR = 2,5)
* atteinte Rx multilobaire (OR = 3,1)

Fine MJ *JAMA 1996; 275 :1334-1341*.

L’âge est-il un élément de gravité ?

Étude cas-témoins de PNP communautaire :

- **Oct 96 à Sept 98**
- **91 patients admis en réanimation *vs* 91 hospitalisés +/- 3 j**

- **En réanimation / autres:**
  - **Gravité de l’infection (clinique et Rx) supérieure**
  - **Age et comorbidités usuelles identiques**
- **Pneumonie communautaire sévère: 2 facteurs de risque**
  - **Alcoolisme > 80 g/j**
  - **Absence d’antibiothérapie ambulatoire antérieure**

Ruiz M et al ***Am J Respir Crit Care Med 1999;160:923***

Pronostic de la pneumonie communautaire

- * Études globales
  - 4 Patients hospitalisés
  - 4 Patients admis en réanimation
- * Études spécifiques chez le sujet âgé

Score de Fine II

* Analyse multivariée du pronostic à 30 jours: 14199 pts
  - 1ère étape: 14 facteurs
    - démographiques: âge, sexe, origine infection
    - ATCD: rénaux, hépatiques, cérébraux, néoplasiques, CV
    - données de l'examen clinique: signes vitaux
  - 2ème étape:
    - 14 facteurs initiaux + 7 données paracliniques

Fine et coll. *(New. Engl. J. Med 1997 ; 336: 243-250)*

Score de Fine II

Age < ou > 50 ans

Age < 50 ans	Age > 50 ans
ATCD Néoplasie, Path rénale, hépatique neurologique, Insuf card.	Classe II-IV selon les données 2 ème étape

Anomalies des signes vitaux
Tr. conscience, TAS < 90 mmHg
Pouls > 125/min, Polypnée > 30/min
Température < 35°C ou > 40°C

Classe I

Fine et coll. *(New. Engl. J. Med 1997 ; 336: 243-250)*

Score de Fine II

Critères	Points	Critères	Points
Age		**Examen clinique**	
Homme	Age	Tr. Conscience	+20
Femme	Age - 10	Polypnée > 30 /min	+20
Vie en communauté	+10	PAS < 90 mm Hg	+20
		Température > 40 ou < 35°C	+15
		Pouls > 125/min	+10
ATCD		**Données paracliniques**	
Neoplasie	+30	Ph < 7.35	+30
Path. Hépatique	+20	Urée > 0.3g/l	+20
Insuf. Cardiaque	+10	Na+ < 130mEq /l	+20
Path. Neurologique	+10	Glycémie > 2.5 g/l	+10
Path. Rénale	+10	Hématocrite < 30%	+10
		PaO2 < 60mmHg	+10
		Epanchement pleural	+10

Score de Fine II

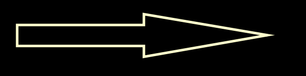
Classe	Score	Mortalité	
		n=14199	n=38039
Total		10.2%	10.6%
I		0.4%	0.1%
II	< 70	0.7%	0.6%
III	71-90	2.8%	2.8%
IV	91-130	8.5%	8.2%
V	> 130	31.1%	29.2%

Fine et coll. *New. Engl. J. Med 1997 ; 336: 243-250*

Score de Fine II - Conclusion

* Détermination complexe mais immédiate du pronostic
* Conduite thérapeutique
  - pas d'hospitalisation ou hospitalisation courte pour groupes I, II ou III
  - surveillance accrue des autres PATIENTS

Classes	I	II	III	IV	V	Total
Pts ambulatoires % H^{tion} ultérieure	5.1%	8.2%	16.7%	20%	0	7.4%
Pts hospitalisés % admission en ICU	4.3%	4.3%	5.9%	11.4%	17.3%	9.2%



Imparfait, car manquent certains items ???

Le score de Fine I I n'est pas un score d'hospitalisation

Score de Fine	I	II	III	IV	V
Critères d'hospitalisation					
n = 533	51	62	117	198	105
Age > 70 ans	0	7	59	129	66
Insuffisance respiratoire	25	26	76	132	78
Atteinte multilobaire	15	14	27	58	49
Epanchement pleural	8	1	8	11	8
Choc	0	0	1	3	13
Comorbidités	20	34	64	125	70
Mortalité	0	1	3	19	31

Roson B ***Clin Infect Dis 2001;33:158-65***

Pronostic de la pneumonie communautaire grave du sujet âgé

Riquelme ***(Am J Respir Crit Care Med 1996;154:1450-5)***

*** 101 patients (78.5 +/- 7.9 ans)**

*** Mortalité globale = 26%   - Mortalité attribuable = 23%**

*** Analyse multivariée = 5 éléments pronostiques:**

- 4 **patient grabataire**
- 4 **troubles de la déglutition**
- 4 **température à l'admission < 37°C**
- 4 **polypnée > 30 / min.**
- 4 **atteinte radiologique > 3 lobes**

Pronostic de la pneumonie communautaire grave du sujet âgé

Rello ***(Clin Infect Dis 1996;23:723-8)***

- **95 patients ≥ 65 ans**
- **Mortalité globale = 40%**
- **Analyse multivariée = 5 éléments pronostiques:**
  - **Extension des images radiologiques (RR = 6.99)**
  - **Etat de choc (RR = 6.7)**
  - **Traitement corticoïde ou immunosuppresseur (RR = 5.5)**
  - **Insuffisance rénale aiguë (RR = 3.88)**
  - **Score APACHE II > 22 (RR= 2.25)**

Pronostic de la pneumonie communautaire grave du sujet âgé

Leroy ***(J Am Ger Soc 1999;47:539-46)***

- **278 patients > 65 ans**
- **Mortalité globale = 33%   - Mortalité attribuable = 21%**
- **Analyse multivariée = 4 éléments pronostiques:**
  - **Choc septique initial (RR = 3)**
  - **Complications évolutives liées**
    - **au sepsis (RR = 4.3)**
    - **à une surinfection broncho-pulmonaire (RR = 2)**
    - **aux techniques de réanimation (RR = 2.8)**

Pronostic de la pneumonie communautaire du sujet âgé

Conte ***(Am J Med 1999;106:20-28)***

Cohorte d'élaboration:

* **1000 patients âgés > 65 ans**
* **Mortalité de la pneumonie communautaire = 9%**

Cohorte de validation:

* **1356 patients âgés > 65 ans**
* **Mortalité de la pneumonie communautaire = 12%**

Pronostic de la pneumonie communautaire du sujet âgé

5 facteurs pronostiques isolés dans la cohorte d'élaboration

Facteur prédictif	OR
Age ≥ 85 ans	1.8
Comorbidité (immunodépression, cirrhose)	4.1
Altération de la réponse motrice aux ordres	2.3
Créatininémie ≥ 15 mg/l	2.5
Anomalies des signes vitaux (temp.<36.1°C, TAS < 90 mmHg, pouls > 110/min.)	3.4

Conte *(Am J Med 1999;106:20-28)*

Pronostic de la pneumonie communautaire du sujet âgé

Attribution des points pour élaboration d'un score

Facteur prédictif	Points attribués
Age ≥ 85 ans	1
Comorbidité	2
Altération de la réponse motrice aux ordres	1
Créatininémie ≥ 15 mg/l	1
Anomalies des signes vitaux	2

Score obtenu par addition des points pour chaque patient

Conte *(Am J Med 1999;106:20-28)*

Pronostic de la pneumonie communautaire du sujet âgé

Mortalité dans les 2 cohortes selon les classes obtenues par le score

Nb de points du score	**0**	**1-2**	**3-4**	**>4**
Classe de risque	**1**	**2**	**3**	**4**
	Mortalité			
Cohorte d'élaboration	**4%**	**11%**	**23%**	**41%**
Cohorte de validation	**4%**	**11%**	**23%**	**41%**

Survie des patients ayant eu une pneumonie communautaire

Koivula 4167 patients > 60 ans suivis depuis 1983

- **122 patients ayant présenté une pneumonie entre 1983 et 1985**
- **Suivi moyen = 9.2 ans**
- **Surmortalité chez les patients ayant présenté une**
  - **pneumonie communautaire (RR = 2.1)**
  - **pneumonie pneumococcique (RR=2.8)**

(Arch Intern Med 1999;159:1550-5)

Pronostic de la pneumonie communautaire du sujet âgé

- **Mortalité plus élevée que chez sujet plus jeune**
- **Le pronostic immédiat dépend tout autant de la gravité de l'infection que du terrain proprement dit**
- **Il n'y a pas d'argument pour ne pas admettre en réanimation un patient âgé sur le seul prétexte qu'il est vieux...**
- **A long terme, la survenue d'une pneumonie peut être considérée comme un facteur péjoratif pour l'avenir**

Pneumonie du patient institutionnalisé: Incidence

* **Muder** ***(Am J Med 1998;105:319):*** **Incidence annuelle de la pneumonie**
  - 4 **du patient institutionnalisé: 365 épisodes / 1000 patients**
  - 4 **communautaire = 34 épisodes / 1000 patients > 75 ans**
* **Gross** ***(Arch Intern Med 1988;148:173-6)***
  - 4 **pneumonie = 1ère cause de mortalité (33%) du sujet institutionnalisé**
  - 4 **Suspicion clinique «pré-mortem» dans 73% des cas**

Facteurs de risque de pneumonie en institution

* **Facteurs reconnus :**
  - 4 **débilité profonde (alitement, incontinence, altération des fonction supérieures)**
* **Facteurs controversés:**
  - 4 **pathologie pulmonaire sous-jacente, sonde d’alimentation nasogastrique, troubles de la déglutition**

Muder *(Am J Med 1998;105:319)*

Pneumonie du patient institutionnalisé: Diagnostic

* Souvent difficile
* Symptomatologie trompeuse
  - altération des fonctions supérieures
  - altération de l'état général...
* Orientation biologique: CRP
* Confirmation radiologique

Données étiologiques

- **Marrie TJ** ***(Clin. Infect. Dis 1994:18:501)***
  - State of the Art Article - Community-acquired pneumonia
  - **«The etiology of pneumonia in nursing home patients has not been adequately studied» !!!**
    - **Incidence élevée des inhalations à l'origine des pneumonies**
    - **Rôle des BGN surestimé**
    - **Possibilité d'épidémies virales +++**

Pneumonies institutionnalisées: Données étiologiques

• **104 cas de pneumonies survenant chez des patients > 75 ans**

PNP communautaires

* ***S.pneumoniae* = 14%**
* **Entérobactéries = 14%**
* ***Legionella* sp. = 9%**
* ***H.influenzae* = 7%**
* ***S.aureus* = 7%**

PNP institutionnalisées

* ***S.pneumoniae* = 9%**
* **Entérobactéries = 15%**
* ***S.aureus* = 29 %**
* ***P.aeruginosa* = 4%**

El-Solh AA *Am J Respir Crit Care Med 2001;163:645-651*

Institutionnalisation: Etiologies

96 patients âgés avec PNP - Hôpital Les Bateliers CHRU Lille Pr Dewailly

	sujet institutionnalisé n= 22	sujet non institutionnalisé n=74
Cocci Gram +	5 (22.7%)	26 (40.6%)
S.pneumoniae	1	10
Streptococcus sp	-	2
Staphylococcus sp	4	14
Bacilles Gram -	17 (77.3%)	36 (56.4)
E. coli	-	3
K.E.S. sp	5	9
H.influenzae	5	14
Proteus sp	1	2
Pseudomonas sp	3	6
autres	3	2

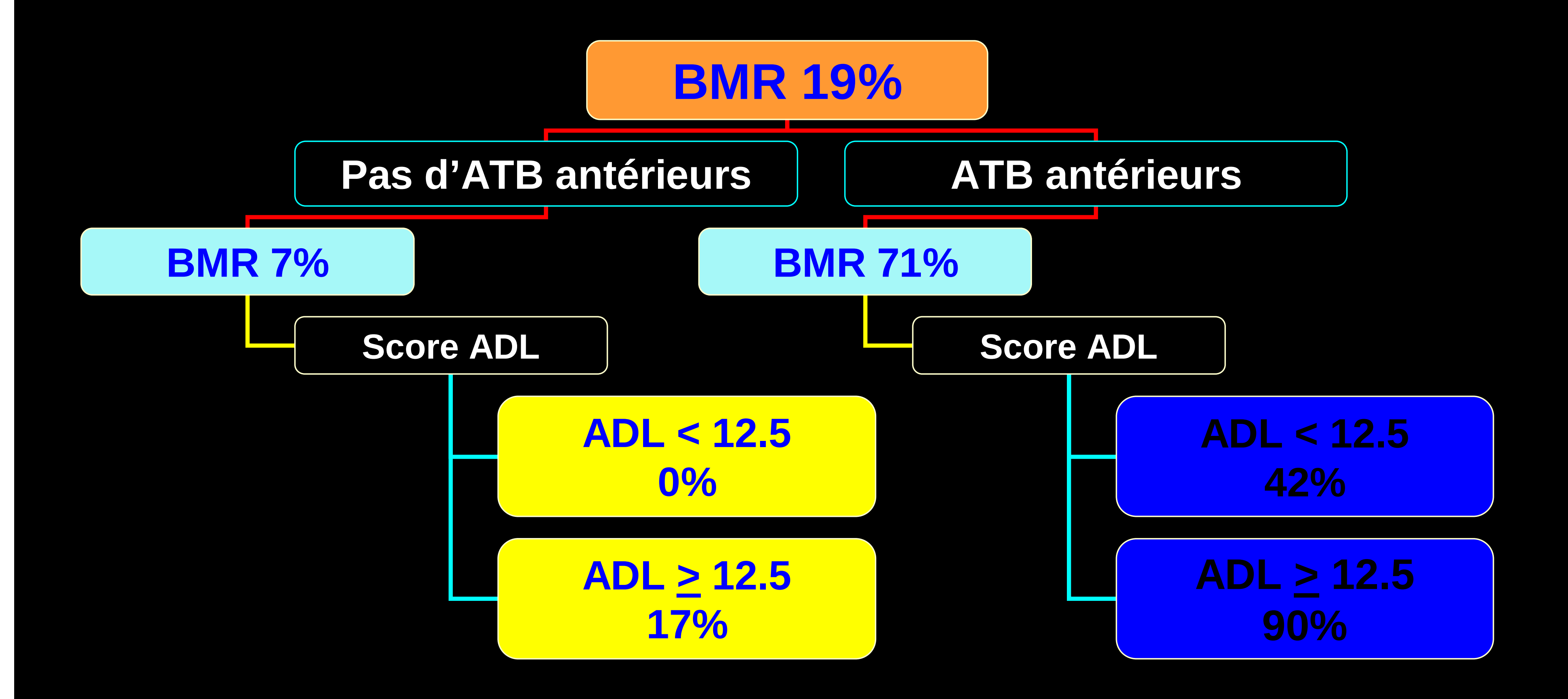
Fauchais et coll ICAAC 98 L021

Facteurs de risque d'infection à BMR

* **88 patients présentant une PNP sévère acquise en milieu institutionnalisé**
* **17 patients (19%) présentant une PNP due à un pathogène potentiellement multi-résistant**
  - **SAMR (n=13), *P.aeruginosa* (n=5)**
* **Identification d'un algorithme évaluant le risque d'infection à BMR**

El Solh AA et al. *Clin Infect Dis 2004;39:474-480*

Facteurs de risque d'infection à BMR



El Solh AA et al. *Clin Infect Dis 2004;39:474-480*

Pneumonies institutionnalisées

Recommandations françaises

* Vie en institution et âge > 65 ans =
  - q f. de risque de mortalité
  - 4 Hospitalisation conseillée
* Schémas antibiotiques = celui des PNP hospitalisées

Med Mal Infect 2000;30:566-80

Pneumonies institutionnalisées

Recommandations IDSA 2000

* Pneumonie communautaire =
  - 4 Patient résidant au domicile
  - 4 Patient résidant depuis moins de 15 jours en institution
* Pas de schémas pour les patients institutionnalisés

Recommandations IDSA 2003

* Si hospitalisation = mêmes schémas que pour les PNP communautaires

Pneumonies institutionnalisées: Mais, en fait...

Ces propositions sont elles bien sérieuses ?

* **Revue de la littérature récente**
* **Incidence des principaux pathogènes**
  * ***S.pneumoniae* = 0 à 39%**
  * **Bacilles à Gram négatif = 0 à 51%**
  * ***S.aureus* = 0 à 39% (1/3 souches SARM)**
  * ***L. pneumophila* & *C.pneumoniae* = 0 à 6%**
* **«Solid data to base treatment upon are lacking»...**

Muder RR *Am J Med 1998;105:319-330.*

Pneumonies institutionnalisées: Propositions « raisonnables »

Identité entre PNP nosocomiales et institutionnalisées = « healthcare facility-related pneumonia »

- **Admission récente**
  - **[C3G anti Pseudomonas ou C4G] + [macrolide ou FQ antipneumococcique]**
  - **Pipera-Tazo + [macrolide ou FQ antipneumococcique]**
  - **C3G anti Pseudomonas + aminoside**
- **Admission ancienne**
  - **Imipenem + cipro + glycopeptide**
  - **C3G anti Pseudomonas + cipro + glycopeptide**
  - **Pipera Tazo + macrolide + glycopeptide**

Balaguera HU *Current Infect Dis Reports 2000;2:215-223*

Institutionnalisation et pronostic

Fine MJ et al. ***(JAMA 1996;274:134)***

- **Méta-analyse - Recherche Medline sur 30 ans**
- **4573 articles sur pneumonie**
- **122 *ad hoc* pour étude pronostique**
- **6 études sur les pneumonies acquises en institution !!!**
- **Mortalité :**
  - **Pneumonies hospitalisées (25629 pts) = 13.6%**
  - **Pneumonies institutionnalisées (556 pts) = 30.8%**
  - **Pneumonies admises en réanimation (788 pts) = 36.5%**

Institutionnalisation et pronostic

Marrie TJ et al. ***(Rev. Infect. Dis 1989;11:586)***

- **5 ans - 719 pts avec pneumonie**
- **131 pneumonies acquises en institution (18%)**
- **Mortalité accrue en cas d'institutionnalisation:**
  - **52/131 (39.7%) vs 100/588 (17%)**
  - **OR = 3.2**

Institutionnalisation et pronostic

Analyse monovariée

Facteurs pronostiques	% Mortalité si facteur	
	Absent	Présent
Acquisition en Institution	14	41
Thrombopénie < 75 000 /mm3	16	63
ATB initiale inadéquate	14	50
ATB initiale inefficace	10	48
Complications évolutives	12	39

Analyse multivariée: 2 facteurs indépendants

- ATB initiale inefficace
- Complications évolutives

Fauchais et coll ICAAC 98 L021

Institutionnalisation et pronostic

- **Mehr et al.** ***(J. Fam. Pract 1992;34:585)***
  - **92 patients avec pneumonie acquise en institution**
  - **Analyse pronostique**
    - **facteur délétère : réduction antérieure des activités quotidiennes**
    - **facteur positif: assistance ventilatoire précoce**

Prévention chez le sujet âgé
Vaccination

- **Popp W (ATS 1998)**
- **2974 patients d'une institution (âge = 81.4+/-4.1 ans)**
- Incidence annuelle avant vaccination anti-pneumococcique
  - **Broncho-pneumonie 2%; Pneumonie 7.8%**
- **Diminution de l'incidence après vaccination**
  - **Broncho-pneumonie: RR = 0.454 (0.293-0.704)**
  - **Pneumonie: RR = 0.576 (0.465-0.713)**

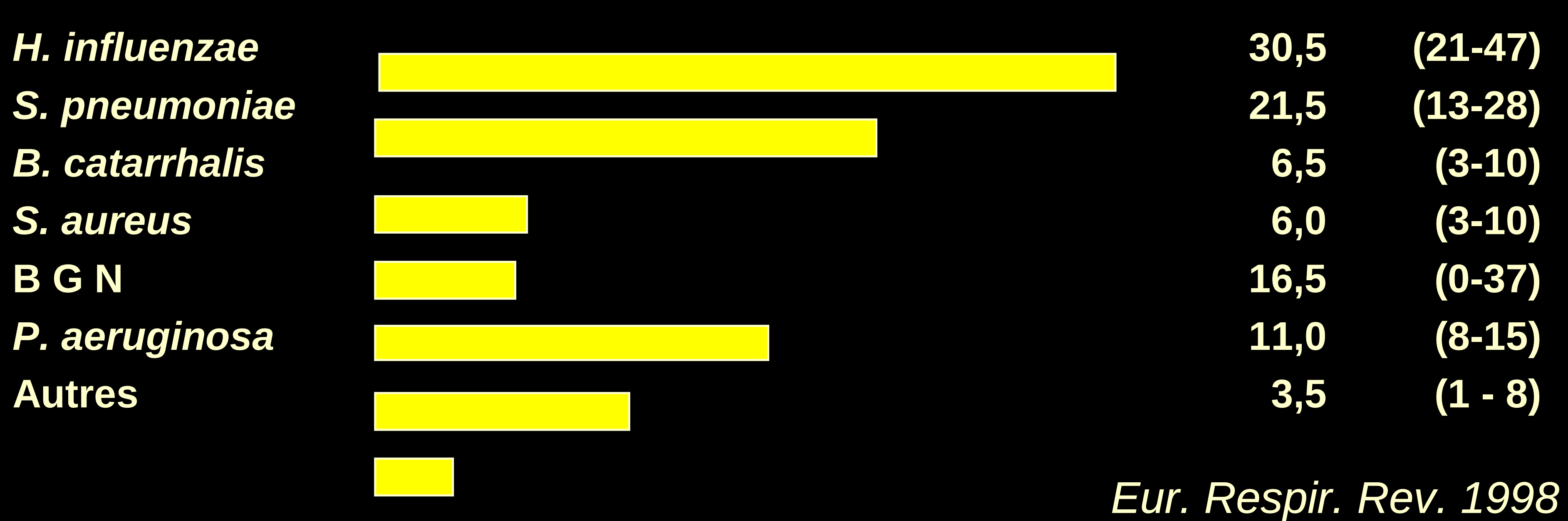
Bronchite

* **Aiguë ou exacerbation bronchite chronique**
  - 4 **virale ou germes atypiques**
  - 4 **Rôle *S.pneumoniae, H.influenzae* ou *M.catarrhalis* ???**
* **BPCO avec insuffisance respiratoire:**
  - 4 **importance sélection par germes hospitaliers ou ATB multiples**
  - 4 **penser SAMR, entérobactéries BLSE, *Pseudomonas***

BPCO en exacerbation et infection bactérienne

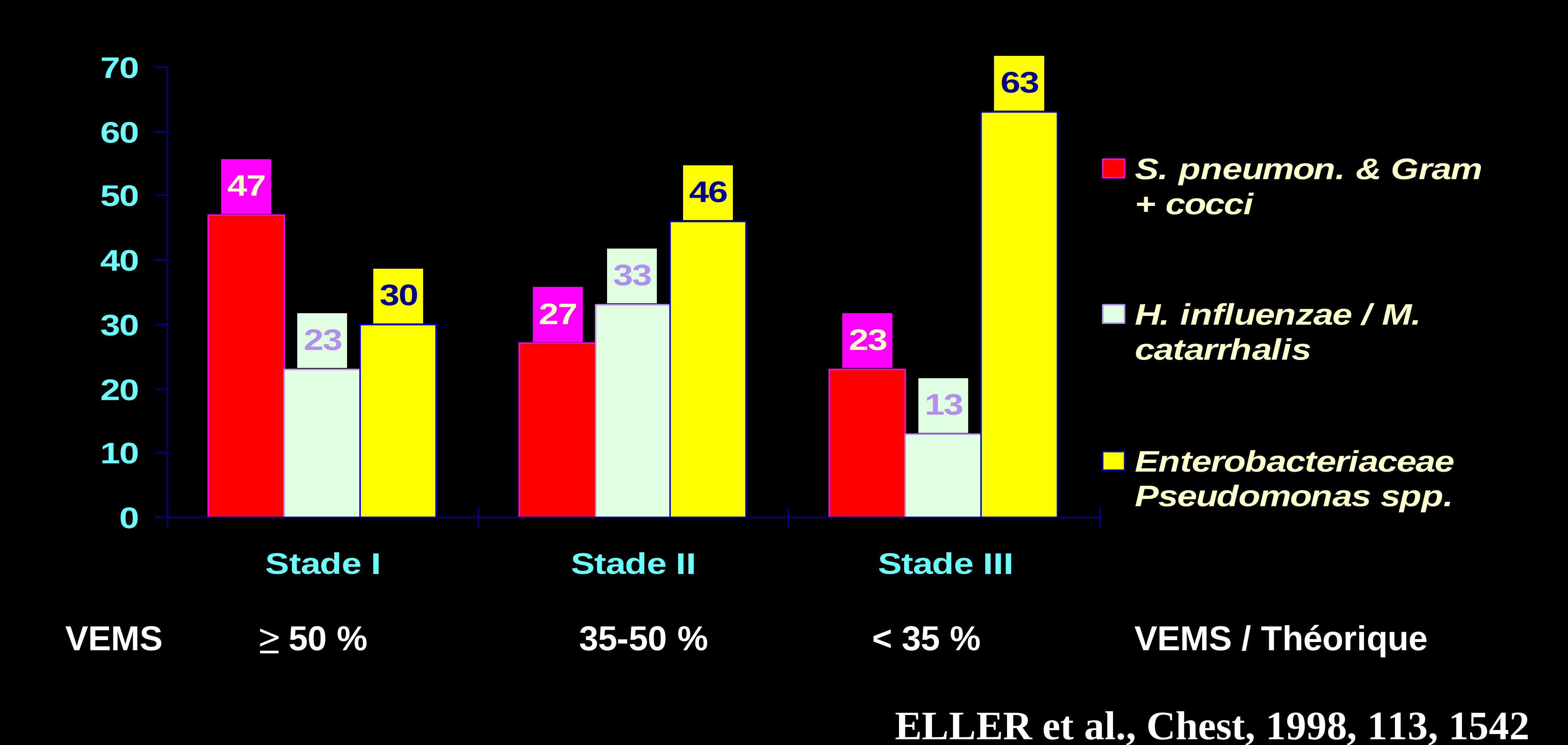
D 'après 3 études (639 patients) - Moyenne des %





Eur. Respir. Rev. 1998

Distribution des bactéries au cours des BPCO



ELLER et al., Chest, 1998, 113, 1542

Comment classer les bronchitiques chroniques?

AFSSAPS 2001 (GOLD)	BC simple	BC obstructive	BPCO + IRC
Clinique	Toux et expectoration chronique et	dyspnée d'effort et/ou	dyspnée de repos et/ou
Paraclinique	VEMS > 80 %	35% <VEMS < 80% absence d'hypoxémie	VEMS< 35% et hypoxémie

Qui reçoit un antibiotique : SPLF 2003

BPCO stades 1, 2, 3 en exacerbation

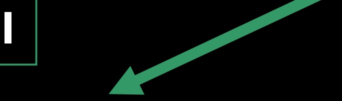
Purulence franche de l'expectoration
+ dyspnée et/ou augmentation du volume

OUI

Facteur(s) de risques

1. VEMS < 35% en état stable
2. Hypoxémie de repos (<60 mm Hg)
3. Exacerbations fréquentes (³ 4)
4. Corticothérapie systémique au long cours
5. Comorbidités(s)
6. Antécédents de pneumonie

OUI



- Amoxicilline–Acide clavulanique
- FQ (Lévoflo, Moxiflo)
- C3G (Cefpodox, Céfotiam)
- C2G (Céfuroxime)

NON

Télithromycine
Pristinamycine
Amoxicilline
Doxycycline
Macrolide

NON

Surveillance
Pas de traitement antibiotique

Aggravation ou apparition d'une purulence franche de l'expectoration

Infections urinaires

Sommaire

* Infections urinaires du sujet âgé
  * Homme
  * Femme
* Bactériuries associées au cathétérisme urinaire
* Infections urinaires en institution

Résistance des germes urinaires

* **Entérobactéries:**
  - **Ampicilline = 30%**
  - **Amox/clav = 8 à 15%**
  - **TMP-SMX = 15 à 20%**
* ***Staphylococcus* sp.**
  - **Fosfomycine = 2 à 3%**

Infections urinaires de l'homme âgé

Incidence

- **Avant 60 ans: 0.1%**
- **Entre 65 et 70 ans : 3%**
- **> 80 ans : 15 à 30%**

Infections urinaires de l'homme âgé

ECBU: modalités et résultats

* **Recueil urines**
  - **Milieu du jet**
  - **Collecteur pénien**
  - **Comparaison collecteur pénien stérile, non stérile et sondage = résultats identiques**
* **Seuil de positivité**
  - **leucocyturie > 10^4/ml ou 10/ mm^3**
  - **> 10^5 germes/ml**

Bandelette urinaire **VPN leuco = 0 et nitrite = 0 : 99 %**
VPP leuco = + et nitrite = + = 60 %

Infections urinaires de l'homme âgé

Données bactériologiques

- **Entérobactéries = 40 à 50 %**
  - ***E.coli*** **40 à 50 %**
  - ***Proteus*** **= Nosocomial**
  - ***P.aeruginosa*** **= Nosocomial**
- **Cocci Gram +**
  - **Entérocoques = 50%**
  - ***S.aureus*** **ou e*pidermidis*** **= Nosocomial**

Infections urinaires de l'homme âgé

Signes cliniques

- **Le plus souvent, infection asymptomatique**
- **Si fièvre, évoquer une prostatite plus qu'une pyélonéphrite**
- **Indication du bilan urologique discutée**

Infections urinaires de l’homme âgé

Traitement curatif

- **Bactériurie asymptomatique = pas de traitement car:**
  - **Faible diffusion prostatique des ATB**
  - **Gîte prostatique probable**
- **Bactériurie symptomatique:**
  - **TT en fonction antibiogramme, terrain et TT en cours**
  - **Quinolones, TMP-SMX, +- aminoside**

Infections urinaires de la femme âgée

Incidence

* > 80 ans : 10 à 15%

Infections urinaires de la femme âgée

ECBU: modalités et résultats

* **Recueil urines**
  - 4 **Milieu du jet**
  - 4 **Sondage vésical**
* **Seuil de positivité**
  - 4 **leucocyturie > 10^4/ml**
  - 4 **> 10^5 germes/ml**

Bandelette urinaire: VPN leuco = 0 et nitrite = 0 : 99 %
VPP leuco = + et nitrite = + = 60 %

Infections urinaires de la femme âgée

Données microbiologiques

- **Entérobactéries > homme**
  - ***E.coli* 50 à 75 %**
  - **Autres entérobactéries: *Proteus* et *Klebsiella* sp.**
- **Staphylocoques, Streptocoques**

Infections urinaires de la femme âgée

Manifestations cliniques

- **Cystite: dysurie, pollakiurie…**
- **Fièvre = pyélonéphrite +++**
- **Bactériurie « asymptomatique » = situation la plus fréquente**
- **Inutilité du bilan urologique**

Infections urinaires de la femme âgée

Traitement curatif

* Bactériurie asymptomatique = pas de traitement car:
  - Effets secondaires des ATB
  - Risque de pyélonéphrite faible
  - Aucun bénéfice démontré sur mortalité du sujet âgé
* Pyélonéphrite:
  - TT en fonction antibiogramme, terrain et TT en cours
  - Quinolones, TMP-SMX, C3G +- aminoside

Infection urinaire du sujet âgé

Conclusion

- **Pas de traitement dans bactériurie asymptomatique**
- **ECBU systématique INUTILE**
- **Conséquences de l'antibiothérapie abusive = émergence de souches résistantes**

Bactériurie du sujet âgé associée au cathétérisme urinaire

Questions posées

- ü **Quelle technique de sondage ?**
- ü **Comment éviter les complications infectieuses?**
- ü **Quand envisager une antibiothérapie ?**

Bactériurie du sujet âgé associée au cathétérisme urinaire

Physiopathologie de l'infection

1. **Introduction de bactéries lors du sondage**
   - **Après un in-out, 1% des sujets sains et 20% des hospitalisés ont une bactériurie**
2. **Entrée des bactéries par la lumière de la sonde**
   - **Ouverture du système clos: jonction sonde-collecteur et collecteur-sac**
3. **Entrée des bactéries entre sonde et muqueuse urétrale**
4. **Après ablation de la sonde,**
   - **11% de bactériurie constatée dans les 24 h après ablation**

Bactériurie du sujet âgé associée au cathétérisme urinaire

Technique de sondage et facteurs de risque

1. **Sondage de courte durée**
   - **15 à 25 % des patients sondés brièvement ont une bactériurie**
2. **Sondage au long cours**
   - **Sonde en latex pour 3 semaines**
   - **Sonde siliconée changée toutes les 6 à 8 semaines**
3. **Sondage intermittent**
   - **Risque infectieux < sondage au long cours**

Bactériurie du sujet âgé associée au cathétérisme urinaire

Technique de recueil des urines et risque infectieux

* **Système ouvert**
  - **Colonisation en 4 jours**
* **Système clos**
  - **Stérilité des urines possible plus de 30 jours**

Bactériurie du sujet âgé associée au cathétérisme urinaire

ECBU - Recueil des urines

- Manque de spécificité des prélèvements effectués sur sonde en place par ponction à l'aiguille
- Intérêt des échantillon d'urines prélevés
  - Lors du changement de sonde
  - par cathétérisme sus pubien
- Problème du seuil diagnostique: 10^5 ???

Bactériurie du sujet âgé associée au cathétérisme urinaire

Traitement curatif

* Abstention chez patient exempt de tout signe clinique d'infection car risque sélection BMR
* Persistance de la bactériurie après ablation de la sonde
  - ATB dose unique ou conventionnelle (10 j) selon ATB gramme
* Infection symptomatique fébrile
  - Vérification de la perméabilité de la sonde
  - TT si localisation prostatique chez l'homme

Bactériurie du sujet âgé associée au cathétérisme urinaire

Traitement préventif

- **Limitation des indications de sondage**
  - **Utilisation d'alternatives: étui pénien, sondages évacuateurs itératifs…**
- **Limitation du temps de sondage**
- **Utilisation impérative du système clos**

Bactériurie du sujet âgé associée au cathétérisme urinaire

Sondage vésical clos

- Sonde et sac posés et enlevés ensemble
- Sonde et sac solidaires pendant toute la durée du sondage
  - Pas de déconnexion
  - Pas de lavages ou irrigations vésicaux
- Vidange du sac par robinet inférieur
- Prélèvements aseptiques par bague prévue pour

Bactériurie du sujet âgé associée au cathétérisme urinaire

Sondage vésical clos

- **Technique aseptique de pose**
  - **Lavage des mains**
  - **Port de gants stériles**
  - **Technique correcte de pose**
  - **Préparation de la zone génito-urinaire**
- **Fixation de la sonde et du sac pour écoulement régulier de l'urine**
- **Hygiène du personnel lors des soins locaux**

Bactériurie du sujet âgé associée au cathétérisme urinaire

Conclusion

- **Caractère indispensable du système clos**
- **Pas de traitement des bactériuries asymptomatiques**
  - **Donc pas d'ECBU systématique**
- **Réalisation d'ECBU lors des changements de sonde toutes les 8 à 12 semaines**
  - **Intérêt épidémiologique et non indications à un TT ATB**

Infections urinaires en institution

* **Incidence des bactériuries**
  - 4 **20% à l'entrée en moyen séjour**
  - 4 **50% chez le patient institutionnalisé incontinent**
  - 4 **100% chez le patient sondé**
* **Facteurs favorisants**
  - 4 **Sondage urinaire**
  - 4 **Dissémination manu portée**
  - 4 **Antibiothérapie = augmentation du % germe R**

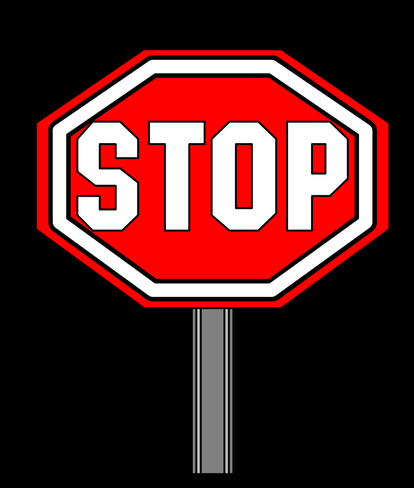
Infections urinaires en institution

Données bactériologiques

% Germe	Institution		Ville	
	Femme	Homme	Homme & Femme	Homme
E.coli	47	14	58	68
Proteus sp	22	17	6	1.5
Klebsiella sp	7.8	4.8	6	12
P.aeruginosa	3.1	9.5	2	-
Autres BGN	17	12	5	-
Cocci Gram +	3.1	13	23	2
Germes multiples	11	30	1	0

Infections urinaires en institution

- ü Cystite
  - 4 Asthénie, incontinence, Tr. alimentation
- ü Pyélonéphrite, prostatite
  - 4 Hypothermie, choc, douleurs abdominales
- ü Fièvre + ECBU positif



NON = Pyélonéphrite ou prostatite

Infections urinaires en institution

Traitement curatif

- Patients symptomatiques
  - Antibiothérapie selon antibiogramme
- Si asymptomatique = pas ATB
- Si BMR = isolement, traité ou pas !
  - Géographique = impossible
  - Soins = gants, blouse, lavage des mains

Infections urinaires en institution

Pas de traitement des bactériuries asymptomatiques

* **Risque de récidive = 100%**
* **Sélection de BMR par antibiothérapie**
* **Aucun bénéfice clinique ou pronostic**

Études comparant TT et abstention dans bactériuries asymptomatiques en institution

Population	Devenir
Hommes, Hôpitaux	**A 2 ans: Pas de différence dans incidence infection symptomatique, prévalence d'infection et mortalité**
Femme, Institutions	**A 1 an: Pas de différence de mortalité ou d'infections symptomatiques** **En cas de TT: accroissement des réinfections à germes R**
Femmes, Foyer logement	**A 8 ans: Mortalité similaire**
Hommes et Femmes, incontinents en Institutions	**Pas de diminution de la fréquence de l'incontinence**

Nicolle LE ***Clin Infect Dis 2000;31:757-61***

Infections urinaires en institution

Conclusion

* **INUTILITE DE L'ECBU SYSTEMATIQUE**
* **Après un traitement justifié**
  - **4 à 6 semaines plus tard, 50 à 70% des patients ont une bactériurie**
  - **Donc ECBU DE CONTRÔLE INUTILE**

Bactériémies

* **Impact pronostique de l'antibiothérapie**

Bactériémies «tout venant»

- **Période de 12 mois (Février 92 - Janvier 93)**
- **Etude multicentrique**
- **1585 HC+ (1844 germes) chez 1267 patients**
- **Après exclusion des contaminations :**
  - 944 germes
  - 707 patients
  - **843 épisodes de bactériémies et de fongémies significatives**

Weinstein *(Clin. Infect. Dis 1997;24:584-602)*

Bactériémies:
Impact de l'antibiothérapie initiale sur le pronostic

- **Mortalité globale = 17,5%**
- **Analyse multivariée du pronostic**
- **Mortalité selon le caractère adéquat de l'antibiothérapie**
  - **initiale empirique**
  - **instaurée après connaissance de la bactériémie**
  - **instaurée après les résultats de l'antibiogramme**
- **ATB Inadéquate = germe R au (x) ATB (s)**

Weinstein *(Clin. Infect. Dis 1997;24:584-602)*

Bactériémies: Analyse multivariée du pronostic

Facteurs significatifs	Risque relatif de mortalité
Origine péritonéale ou colique, respiratoire ou inconnue	2,86*
Antibiothérapie inadéquate à au moins 2 évaluations (empirique initiale, résultat des HC?, données antibiogramme)	2,72*
Hypotension artérielle	2,29*
Entérobactéries autres qu'*E. coli* ou levures	2,27*
Absence de réaction fébrile (< 37,9°C)	2,04*
Néoplasie, SIDA ou insuffisance rénale sous-jacents	1,98*
Age > 70 ans	1,80§

* p< 0,01 § p< 0,05
? Hémocultures

Weinstein *(Clin. Infect. Dis 1997;24:584-602)*

Bactériémie: Mortalité selon le caractère adéquat ou inadéquat de l'antibiothérapie

Caractère adéquat (A) ou inadéquat (I) de l'antibiothérapie			Mortalité (%)	Risque relatif de mortalité
Initiale empirique	Après connaissance HC +	Après résultats ATBgramme		
A	A	A	10,5 % (65/620)	1,0
I	A	A	13,3 % (6/45)	1,27
I	I	A	25,8 % (8/31)	2,46
I	I	I	33,3 % (3/9)	3,18

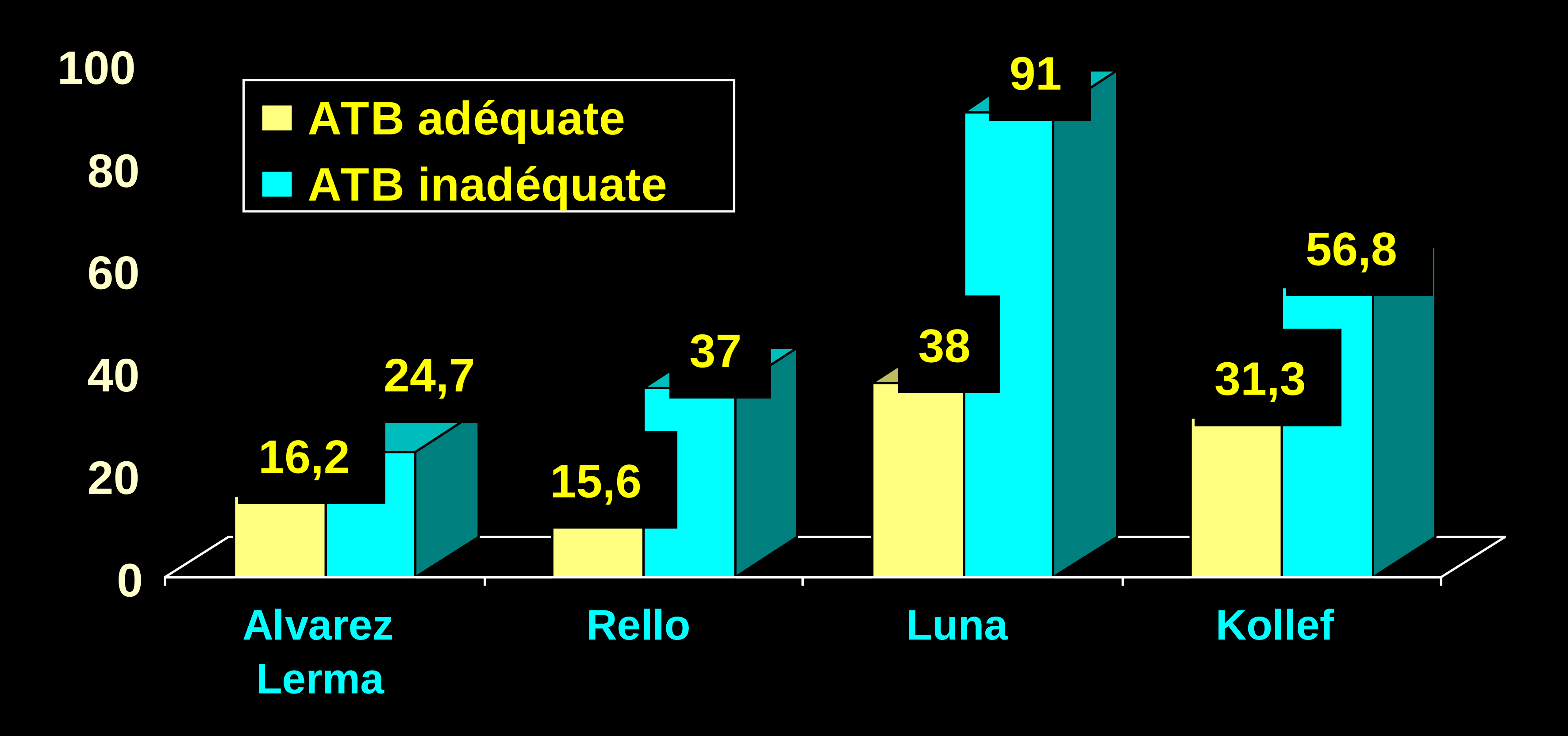
HC : Hémocultures

Weinstein *(Clin. Infect. Dis 1997;24:584-602)*

Pneumonies nosocomiales

* **Limitation du sujet:**
  - 4 **Pneumonies acquises sous ventilation mécanique**
* **Place de l'antibiothérapie dans le pronostic**
  - 4 **Adéquation**
* **Application pratique**
  - 4 **Comment avoir un traitement ATB adéquat ?**

Mortalité des PNP nosocomiales selon l'adéquation de l'antibiothérapie initiale



Importance pronostique de l'antibiothérapie empirique instaurée AVANT les données microbiologiques

Conclusion

*** Si antibiothérapie initiale adéquate fondamentale :**
Principe d'antibiothérapie basée sur escalade = danger

Utilisation d'un principe de désescalade préférable

4 Antibiothérapie «maximaliste» initiale

4 Adaptation selon les résultats bactériologiques

*** Comment choisir raisonnablement un spectre maximaliste ?**

Alors !

Comment prescrire une antibiothérapie adéquate ?

- **Approche par les antibiotiques**
- **Approche par les germes**
  - **Données épidémiologiques globales**
    - F **Elaboration de « guidelines »**
  - **Données épidémiologiques locales**
    - F **Validité des « guidelines » ?**
    - F **Elaboration de « guidelines » adaptés**

Approche par les antibiotiques

* **Quels sont les antibiotiques les plus actifs ?**
* **Imipénème ou ceftazidime ou pipéracilline tazobactam ou cefepime pour tous les patients souffrant d'infection nosocomiale ...**

F Mais

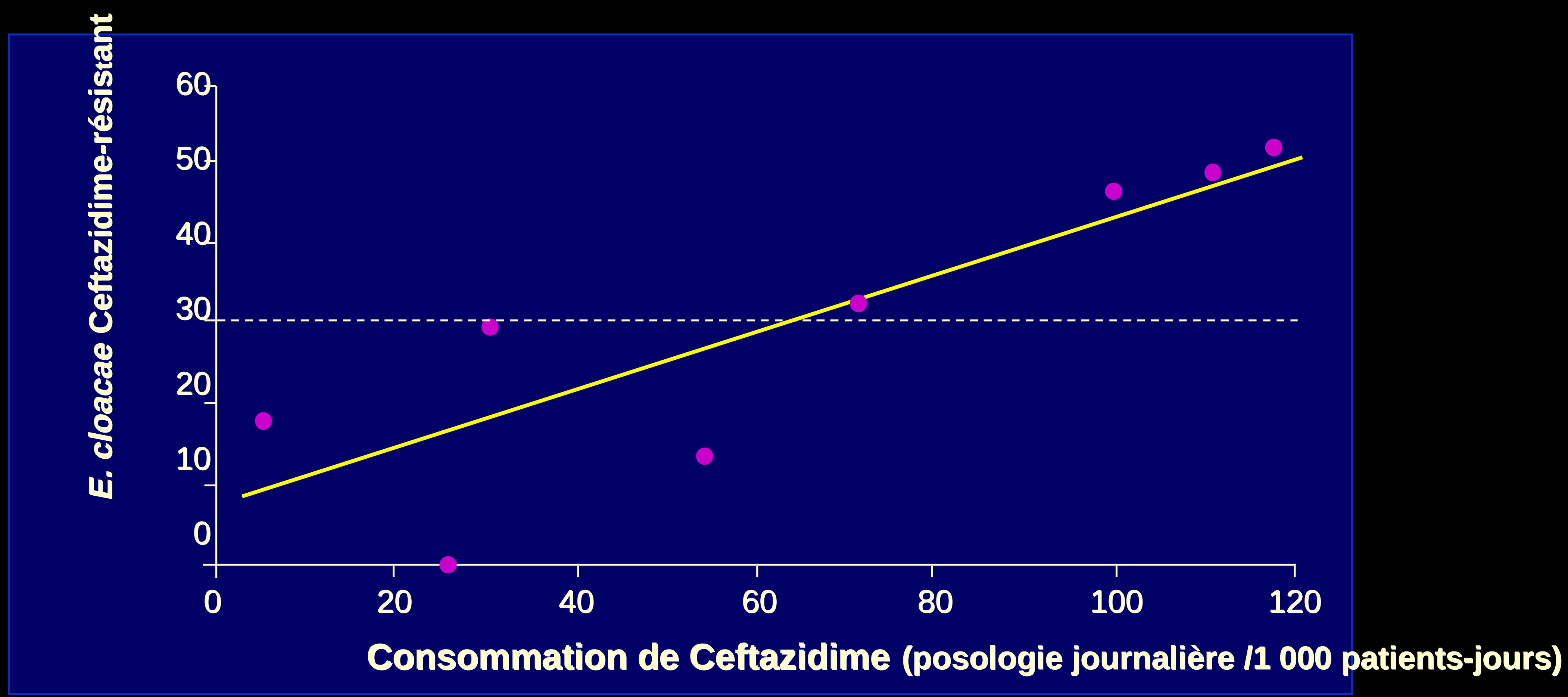
Relation Antibiothérapie-Résistance

Monnet DL *(Infect Control Hosp Epidemiol 1998;19:388-94)*

- **Projet ICARE - 8 Hôpitaux pilotes nord-américains**

- **Relation entre consommation d'antibiotiques et % de résistance**
  - *Enterobacter cloacae* et Ceftazidime
  - *Klebsiella pneumoniae* et Ceftazidime
  - *Pseudomonas aeruginosa* et Pipéracilline, Ceftazidime et Imipénème

- **Relation entre l'émergence de *E. cloacae* et *P. aeruginosa* résistant et l'utilisation de Ceftazidime**



Répartition du pourcentage de *Enterobacter cloacae* Ceftazidime-résistant *versus* l'utilisation de Ceftazidime dans les services de réanimation des 8 hôpitaux étudiés suivant une régression linéaire

è Il y a une forte corrélation entre l'utilisation de la Ceftazidime et le pourcentage de résistance (Pearson's correlation coefficient = 0.85; P=.005).

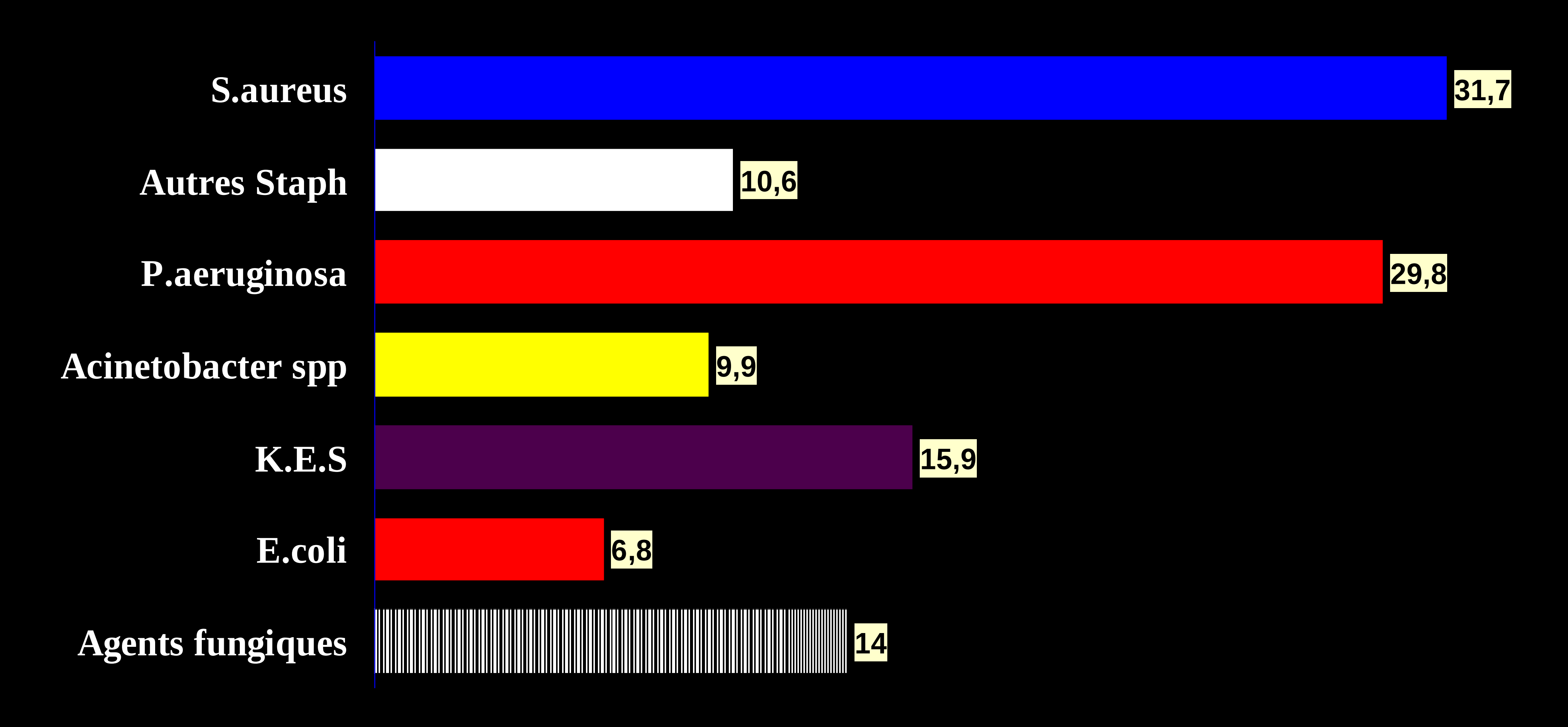
D'après Monnet et al *(Infect Control Hosp Epidemiol 1998;19:388-94)*

Approche par les germes

- Données épidémiologiques globales
  - Elaboration de guidelines
- Données épidémiologiques locales
  - Validité des guidelines/données locales ?
  - Propositions locales

Pneumonie nosocomiale: données globales

EPIIC Study -1992



Vincent JL et al. ***JAMA 1995 ;274 :639***

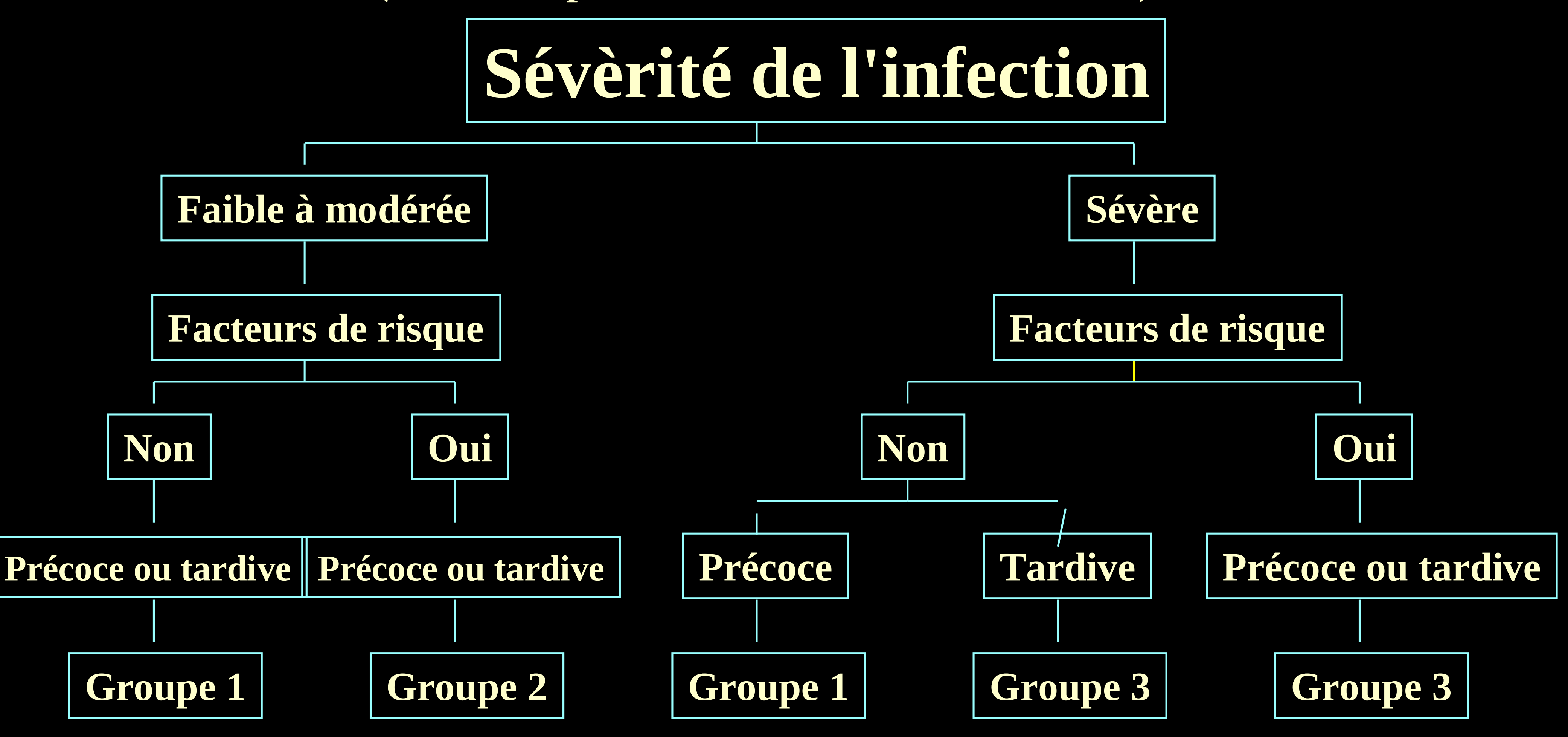
Facteurs de risque d'une étiologie particulière

Pathogènes	Facteurs de risque
S.aureus	Coma
L.pneumophila	Immunodépression - Corticoïdes
P.aeruginosa	BPCO - VM > 8 jours
A.baumanii	Neurochirurgie - Trauma crânien SDRA Inhalation
Anaérobies	Troubles de la conscience

Rello J et al. *Am. Rev. Respir. Dis 1990 ;142 :1320-4.* Robert J et al. *37th ICAAC.Abstract J-45 p296.*
Carratala J et al. *Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1994 ; 149 :625-9.* Rello J et al. *Int. Care Med. 1994 ; 20 : 193-8*
Baraibar J et al. *Chest 1997 ; 112 : 1050-4.* Doré P et al. *Am. J. Respir. Crit. Care Med 1996 ;153 :1292-8*

PNP nosocomiales: Recommandations de l'ATS

(Am. J. Respir. Crit. Care Med 1995;153:1711)



ATS Guidelines *(Am. J. Respir. Crit. Care Med 1995;153:1711)*

Groupe 1

* Germes causals

Enterobactéries
- *E.coli*
- *Klebsiella sp*
- *Enterobacter*
- *Proteus*
- *Serratia*

H.influenzae

MS *S.aureus*

S.pneumoniae

- Antibiotiques
  - Cephalosporine
    - seconde génération
    - C3G sans activité anti - *Pseudomonas*
  - Beta-lactamine + inhibiteur

Si allergie à pénicilline
- Fluoroquinolone
- clindamycine + aztreonam

ATS Guidelines *(Am. J. Respir. Crit. Care Med 1995;153:1711)*

Groupe 2

Germes causals **= Germes précédents +**		**ATB Idem +**
• **Anaérobies** (chirurgie abdominale, inhalation)	→	• **Clindamycine ou bétalactamine + inhibiteur**
• ***S.aureus*** (coma, trauma cranien, diabète, insuf. rénale)	→	• **Glycopeptides**
• ***Legionella sp*** (stéroïdes)	→	• **Erythro +/- rifampicine**
• ***P.aeruginosa*** (ATB, séjour prolongé, BPCO)	→	• **Cf Groupe 3**

ATS Guidelines *(Am. J. Respir. Crit. Care Med 1995;153:1711)*

Groupe 3

Germes causals = Idem

+

- ***P.aeruginosa***
- ***Acinetobacter* sp**
- **MR *S.aureus***

Antibiotiques

Aminoside ou ciprofloxacine

+

Pénicilline Anti*Pseudomonas*
Beta-lactamine + Inhibiteur
Imipenem
C3G anti pseudomonas
Aztreonam

+/- glycopeptides

Données locales

* **Données bactériologiques précises**
* **Recommandations thérapeutiques**
* **Comparaison inter -service**

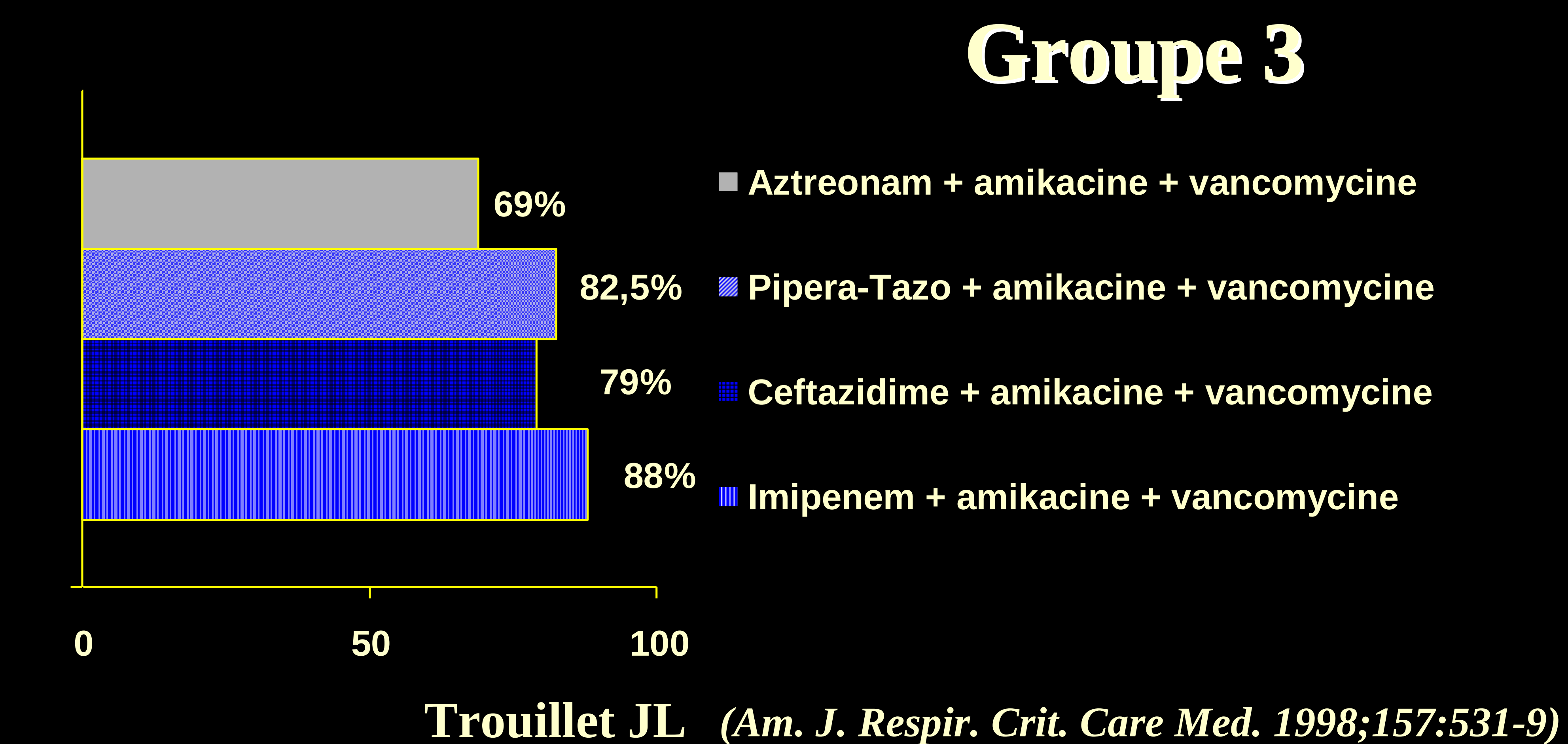
PNP nosocomiales: Données locales

* **Trouillet JL** ***(Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1998;157:531-9)***
  - **25 mois - Patients MV > 48 heures**
  - **135 épisodes consécutifs de PNP acquises sous VM**
  - **84 épisodes post-opératoires**
  - **245 bactéries causales**
  - **Distribution des germes /**
    - **durée de MV (< ou $\geq$ 7 j)**
    - **antibiothérapie antérieure (dans les 15 jours précédents)**

Germes	VM < 7 j		VM ≥ 7j	
	Pas ATB n=22	ATB Ant+ n=12	Pas ATB n=17	ATB Ant+ n=84
P.aeruginosa	0	4 (20%)	2 (6.3%)	33 (21.7%)
A. baumanii	0	1 (5%)	1 (3.1%)	20 (13.2%)
S. maltophila	0	0	0	6 (3.9%)
SAMR	0	1 (5%)	1 (3.1%)	30 (19.7%)
Enterobacteriaceae	10 (24.4%)	4 (20%)	7 (21.9%)	23 (15.1%)
Haemophilus spp	8 (19.5%)	2 (10%)	1 (3.1%)	4 (2.6%)
SAMS	6 (14.6%)	0	7 (21.9%)	7 (4.6%)
S.pneumoniae	3 (7.3%)	0	0	0
Autres *Strepto*	7 (17.1%)	5 (25%)	7 (21.9%)	14 (9.2%)
Neisseria spp	5 (12.2%)	2 (10%)	4 (12.5%)	3 (2%)
Autres	2 (4.9%)	1 (5%)	2 (6.3%)	12 (7.9%)

Trouillet JL *(Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1998;157:531-9)*

Efficacité potentielle des associations ATB



Données locales à Tourcoing

- **Etude prospective 1994 -99**
- **124 patients avec PNP Nosocomiales documentées**
- **Répartition selon durée VM et ATB antérieure +/-**
- **Etude des associations ATB proposées**

P. Girardie ICAAC 2000 Abst 944 & 945

Données bactériologiques

	Total	Groupe A	Groupe B	Groupe C	Groupe D
Nb épisodes	124	31	33	3	57
Nb germes	154	41	36	4	73
S.pneumoniae	9	5	2		2
SAMS	19	12 ‡	1	1	5
SAMR	10		1	1	8§
H.influenzae	10	8	1		1
M.catarrhalis	5	4			1
E.coli	8	4	3		1
KES	19	1	7	1	10
Proteus sp	5		1		4
P.aeruginosa	48	5	16 ll, ¶	1	26¶
S.maltophilia	8	1	3		4
Acinetobacter sp	9				9
Autres	4	1	1		2

Recommandations thérapeutiques locales

- **PNP Noso < 7 jours VM et ATB ant- :**
  - **amox-clav ou C3G**
- **PNP Noso < 7 jours VM et ATB+ :**
  - **Bétalactamine + aminoside, voire certaines monothérapies**
  - **Quinolones moins performantes**
  - **Glycopeptide inutile**
- **PNP Noso > 7 jours: 60 patients**

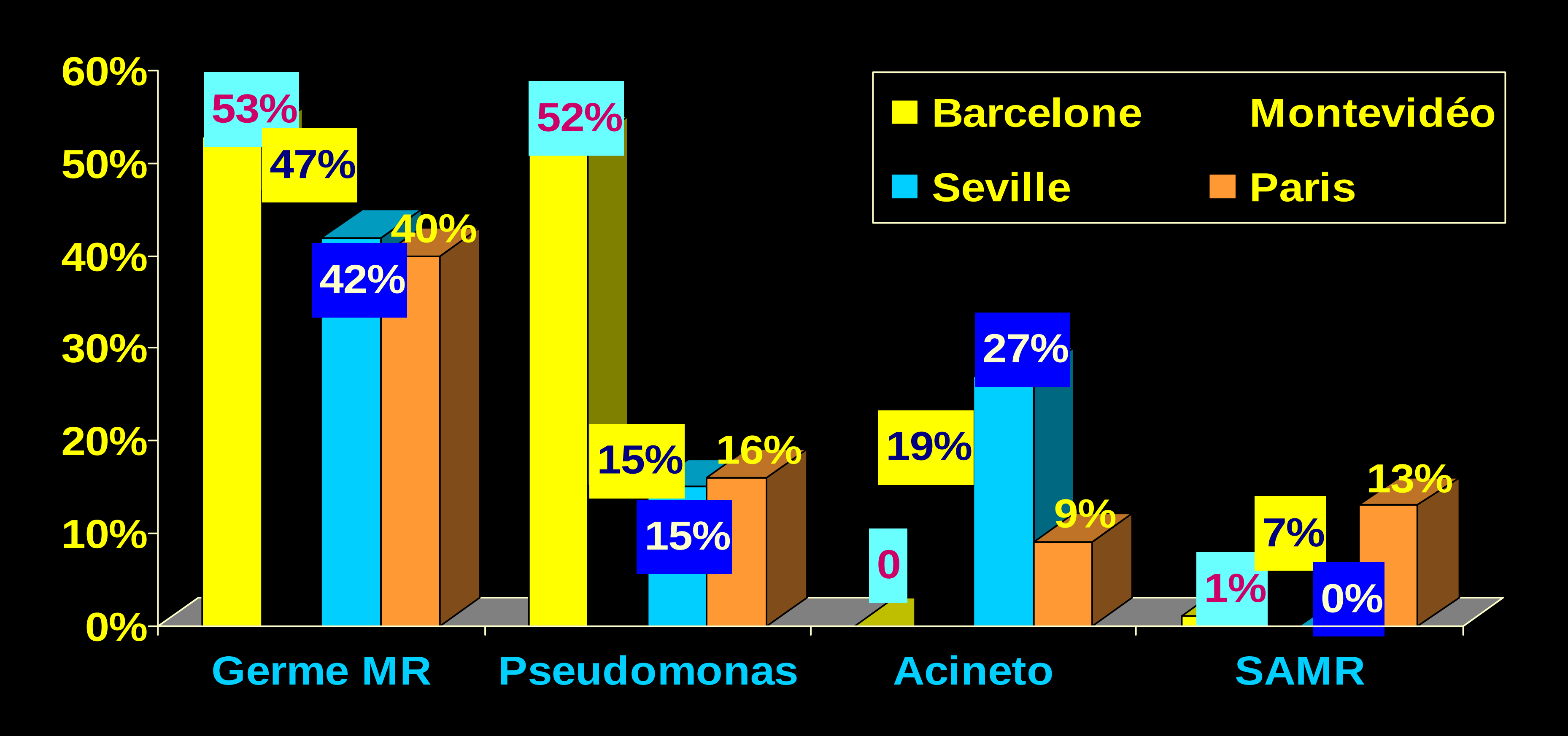
  βlactamine (sauf Pipéra) + aminoside ou cipro + glycopeptide

P. Girardie ICAAC 2000 Abst 944 & 945

ATB des PNP nosocomiales: Conclusion

* **Importance d’un traitement adéquate d’emblée**
* **Surveillance épidémiologique locale**
* **Mise en place de «guidelines» locaux**
  * **Antibiothérapie maximaliste justifiée**
  * **Désescalade secondaire envisageable**
* **Les schémas locaux sont-ils transposables ?**

Ces recommandations sont -elles applicables partout ?



Rello J *(Am J Respir Crit Care Med 1999;160:608-13)*

Pneumonie nosocomiale "de réanimation" Prévention

- **Mesures disponibles, d'efficacité probable dans des indications spécifiques**
  - vaccination: antipneumococcique ou antigrippale
  - hygiène des soins: lavage des mains
  - isolement :porteurs de souches multirésistantes

Mesures préventives
Transmission horizontale

- **Non admission des porteurs de souches R**
  - **Problème du dépistage**
  - **Problème éthique**
- **Hygiène hospitalière**
  - **Régles établies par les CLIN**
  - **Problèmes de compliance**
  - **Problèmes matériels**

Mesures préventives
Lavage des mains (a)

Nombre de lits	12
Nombre d'infirmières / poste	3
Durée du poste	8 heures
Nombre de patients / infirmière	4
Nombre de contacts / h / infirmière	5
Durée du lavage des mains	2 min

D'après Widmer A.F Intens. Care Med 1994;20:S7

Mesures préventives
Lavage des mains (b)



Durée du lavage / infirmière / h	40 min
Durée du lavage des mains / 24h	2880 min
Temps consacré au lavage /24h	48 heures
Nombre d'infirmières occupés à temps plein par le lavage des mains	6/9

D'après Widmer A.F Intens. Care Med 1994;20:S7

Antibiothérapie

* **Règles générales**
* **Particularités chez le sujet âgé**
* **Antibiotiques / antibiotiques**

Facteurs intervenant dans la prescription

* site de l'infection
* germe supposé (site, terrain, épidémiologie, porte d'entrée) et sensibilité présumée
* pathologies associées
* état hépatorénal, état nutritionnel
* médications associées, facilité d'administration
* possibilités de surveillance
* coût, contexte social, compliance des patients

Interactions médicamenteuses chez le sujet âgé: attitude pratique

* **bêtalactamines**
  - 4 **pas de réduction de posologie tant que la fonction rénale est normale**
* **aminosides**
  - 4 **réduire les doses ou augmenter l'intervalle après 65 ans et si clairance de la créatinine < 50 ml/min**
* **macrolides**
  - 4 **érythromycine :** contre-indiquée chez le sujet âgé
  - 4 **josamycine, roxythromycine, clarithromycine**
    - peu d'effets toxiques et d'interactions
    - théophylline, digoxine, antivitamines K, carbamazépine doivent être monitorés en cas d'association
* **fluoroquinolones**
  - 4 **réduire les posologies si clairance de la créatinine < 50 ml/min**
* **glycopeptides**
  - 4 **réduire les posologies si clairance de la créatinine < 50 ml/min**

Gérontopharmacocinétique

* modifications physiologiques de la pharmacocinétique
* plus grande fréquence de tares viscérales
* polymédication fréquente source d'interactions médicamenteuses
* fréquence statistiquement plus grande des manifestations toxiques
* infections plus fréquentes et récidivantes
* modification des flores bactériennes, surtout en institution
* présence fréquente de corps étrangers

Variations pharmacocinétiques des antibiotiques chez le sujet âgé

* **absorption retardée et diminuée**
* **biodisponibilité diminuée**
* **volume apparent de distribution augmenté**
* **demi-vie augmentée**
* **élimination retardée et diminuée**
  - **diminution de l'élimination urinaire**
  - **diminution du métabolisme hépatique**

Modifications de l'absorption digestive des antibiotiques chez le sujet âgé

* **absorption retardée et incomplète**
  - 4 **l'involution de l'appareil digestif**
  - 4 **l'alimentation**
  - 4 **l'utilisation des antiacides et anti-H2**
  - 4 **la prise simultanée de fer, de calcium, de caféine**
* **modification de l'ionisation des médicaments par diminution des sécrétions gastriques**
* **augmentation de la vidange gastrique par élévation du pH gastrique**

Modifications de la distribution des antibiotiques chez le sujet âgé

* augmentation de la graisse totale, atrophie musculaire, diminution de l'eau totale
  - 4 réduction du volume de distribution pour les substances hydrosolubles (taux sériques plus élevés)
  - 4 conséquences inverses pour les substances liposolubles
* modification de la liaison de certains antibiotiques aux globules rouges, avec diminution du volume de distribution.
* diminution du débit cardiaque et insuffisance cardiaque, avec augmentation du volume de distribution des substances hydrosolubles.

Voies d'excrétion essentielles de différents antimicrobiens

* **Excrétion hépatique**
  - céfopérazone
  - clindamycine
  - doxycycline
  - rifampicine
  - sulfaméthoxazole
  - érythromycine
  - métronidazole

* **Excrétion rénale**
  - céphalosporines
  - pénicilline et ureidopénicillines
  - quinolones
  - aztréonam
  - aminoglycosides
  - imipénème
  - tétracyclines
  - glycopeptides
  - triméthoprime

Associations à éviter en cas d'insuffisance hépatique chez le sujet âgé

* **formation d'un métabolite toxique**
  - 4 **macrolides + inducteurs enzymatiques (rifampicine, griséofulvine, phénobarbital, phénytoine, carbamazépine)**
  - 4 **griséofulvine + kétoconazole ou rifampicine ou rétinoïdes**
  - 4 **rifampicine + alphaméthyldopa ou paracétamol ou halothane**
* **isoniazide + autres médicaments ayant un potentiel hépatotoxique**
  - 4 **perhexiline, niridazole, pyrazinamide, albendazole, anesthésiques halogénés (halothane), flucytosine, eflornithine**
* **tétracycline + méthoxyflurane**

Antibiotiques utilisables au cours de l'insuffisance hépatique

* **surveillance de la fonction hépatique**
  - 4 **acide fusidique**
  - 4 **clindamycine**
  - 4 **doxycycline**
  - 4 **flucytosine**
  - 4 **griséofulvine**
  - 4 **métronidazole**
  - 4 **pénicillines antistaphylococciques**
  - 4 **sulfamides, sulfones**
  - 4 **triméthoprime**

* **réduction de la posologie (30 %)**
  - 4 **amphotéricine B**
  - 4 **ceftriaxone , céfopérazone**
  - 4 **isoniazide**
  - 4 **métronidazole**
  - 4 **péfloxacine**
  - 4 **pyrazinamide**
  - 4 **uréidopénicillines**

Effets secondaires des antibiotiques observés chez le sujet âgé

* **néphrotoxicité des aminosides**
* **ototoxicité des aminosides**
* **système nerveux central**
  - 4 **fluoroquinolones, pénicillines ou de céphalosporines**
* **toxicité hépatique**
  - 4 **INH, macrolides à 14 chaînons**
* **effets secondaires divers**
  - 4 **troubles digestifs mineurs**
  - 4 **troubles hydroélectrolytiques (hypokaliémie, surcharge en sodium)**
  - 4 **hyperbilirubinémie**

Interactions médicamenteuses chez le sujet âgé (I)

Risque d'inefficacité

*** de l'antibiotique**

- **tétracyclines, macrolides, quinolones, avec les antiacides, anti-H2**
- **métronidazole avec phénobarbital (inducteur)**
- **bêtalactamines avec salicylés, probénicide (réduction de l'élimination de I'antibiotique)**

*** du médicament associé**

- **induction enzymatique (rifampicine)**
- **diminution de l'effet des médicaments (AVK, barbiturique, digitalique, antiarythmique) lors de l'association de macrolides anciens**

Interactions médicamenteuses chez le sujet âgé (II)

Risque d'intolérance

* **de l'antibiotique**
  - bêtalactamines et aspirine, probénécide
  - aminosides: risque accru avec
    - ototoxiques (furosémide, cisplatine, macrolides)
    - néphrotoxiques (amphotéricine B, inhibiteur enzyme de conversion, cisplatine, ciclosporine)
    - diurétiques.
  - métronidazole et anti-H2
  - INH et rifampicine, barbiturique
  - ampicilline et allopurinol
* **du médicament associé**
  - risques de majoration d'hypoglycémie par sulfamides
  - interférence avec les anticoagulants par action sur l'hémostase de cotrimoxazole, céphalosporines, métronidazole
  - risques d'effet secondaire de théophylline, ciclosporine carbamazépine, benzodiazépines, alcaloïdes de l'ergot ergot, digitaliques en cas d'association avec macrolides

Interactions médicamenteuses chez le sujet âgé: attitude pratique

* **bêtalactamines**
  4 **pas de réduction de posologie tant que la fonction rénale est normale**
* **aminosides**
  4 **réduire les doses ou augmenter l'intervalle après 65 ans et si clairance de la créatinine < 50 ml/min**
* **macrolides**
  4 **érythromycine :** contre-indiquée chez le sujet âgé
  4 **josamycine, roxythromycine, clarithromycine**
    • peu d’effets toxiques et d’intéractions
    • théophylline, digoxine, antivitamines K, carbamazépine doivent être monitorés en cas d'association
* **fluoroquinolones**
  4 **réduire les posologies si clairance de la créatinine < 50 ml/min**
* **glycopeptides**
  4 **réduire les posologies si clairance de la créatinine < 50 ml/min**

Règles de prescription des antibiotiques spécifiques aux personnes âgées

***** **savoir modifier les posologies pour les antibiotiques potentiellement toxiques**

***** **la modification de la liaison protéique a probablement peu d'impact avec les antibiotiques et sur l'ajustement de leur posologie**

***** **pour les antibiotiques à index thérapeutique large, les modifications posologiques peuvent être proportionnelles à la cinétique d'élimination**

***** **pour les antibiotiques à index thérapeutique étroit, il est nécessaire de doser les concentrations sériques en pic et en creux (aminosides, glycopeptides, amphotéricine B)**

***** **chez le sujet âgé, il est recommandé d'utiliser des antibiotiques non métabolisés et éliminés par le rein**

Penicillines A chez le sujet âgé (I)

* **spectre**
  - 4 **les bacilles à Gram négatif sont inconstamment sensibles, voire résistants**
* **pharmacocinétique**
  - 4 **la clairance de l'ampicilline est réduite, parallèlement à la réduction de la clairance de la créatinine**
* **effets secondaires et toxicité**
  - 4 **déséquilibre de la flore digestive pouvant être responsables de manifestations générales parfois sévères (déshydratation, hypernatrémie, troubles psychiques).**
  - 4 **accidents toxiques en relation directe avec la dose ou l’accumulation (insuffisance rénale), le plus souvent de type neurologique**

Penicillines A chez le sujet âgé (II)

* **indications actuelles**
  - 4 **pneumonie à pneumocoque**
    - **sensible à la pénicilline G (amoxicilline 3 g/jour minimum)**
    - **à plus forte posologie (100 à 150 mg/Kg/jour) chez le sujet à risque ou en cas de sensibilité diminuée à la pénicilline G**
  - 4 **méningite à *L. monocytogenes*, associée à un aminoside**
  - 4 **méningite à pneumocoque sensible à la pénicilline**
  - 4 **endocardite à streptocoque**
  - 4 **prophylaxie de l'endocardite bactérienne**
  - 4 **pyélonéphrites à germes sensibles (20 à 40 % de résistance pour *E. coli*), à réception de l'antibiogramme**

Penicillines M chez le sujet âgé (I)

* **spectre**
  - 4 **à utiliser uniquement dans les infections à staphylocoque sensible à la méticilline**
* **pharmacocinétique**
  - 4 **leur diffusion est très faible dans l'oeil, le tissu cérébral, le LCR, et la prostate**
  - 4 **la clairance des pénicillines M est réduite, parallèlement à la réduction de la clairance de la créatinine**
* **effets secondaires et toxicité**
  - 4 **identiques à ceux des pénicillines A**
  - 4 **neurotoxicité en cas de diminution de la clairance de la créatinine chez les sujets âgés**

Penicillines M chez le sujet âgé (II)

* **indications actuelles**
  - 4 **infections systémiques**
    - **septicémies, staphylococcies malignes de la face, endocardites, ostéoarthrites, à l'exclusion des méningites**
    - **à staphylocoque méti S, en association à un aminoside en début de traitement**
  - 4 **infections cutanées et des parties molles**
    - **impétigo staphylococcique ou mixte**
    - **furoncle de la face, ou d'une autre localisation chez un patient à risque (diabète, prothèse) jusqu'à élimination du bourbillon.**
  - 4 **antibioprophylaxie en chirurgie orthopédique**

Carboxypénicillines chez le sujet âgé

* **spectre**
  * **à utiliser dans les infections à *P. aeruginosa* sensibles à la ticarcilline**
* **pharmacocinétique**
  * **élimination rénale prépondérante**
* **effets secondaires et toxicité**
  * **apport sodé de 5,2 mmol de sodium par gramme de ticarcilline, risque de surcharge sodée et de décompensation chez les patients insuffisants cardiaques et/ou rénaux**
  * **hypokaliémie avec alcalose métabolique**
  * **thrombopathie associée éventuellement à des phénomènes hémorragiques**
  * **augmentation des risques d'accidents cutanés en cas d'association avec l'allopurinol**
* **indications actuelles**
  * **infection à *Pseudomonas* sp. sensible à la ticarcilline (sur données de l'antibiogramme), en association avec un aminoside**

Carbapénèmes chez le sujet âgé (I)

* **spectre**
  - **exceptionnellement large touchant l’ensemble des bactéries, y compris les souches sécrétrices de bêtalactamases**
  - **espèces inconstamment sensibles :*E. faecium*, *P. aeruginosa***
* **pharmacocinétique**
  - utilisation parentérale exclusive.
  - éliminé sous forme inchangée, principalement par voie rénale (60-70 %)
    - **demi-vie d’élimination égale à 1 heure chez les patients ayant une fonction rénale normale, à 6 à 8 heures en cas d’insuffisance rénale.**
    - **une réduction de l'élimination est associée à des risque d'effets secondaires notamment neurologiques**
    - **la dose habituelle est déterminée en fonction de la clairance de la créatinine**

Carbapénèmes chez le sujet âgé (II)

* effets secondaires et toxicité
  - colite à *C. difficile*
  - *c*onvulsions (dose en général trop élevée, insuffisance rénale, pathologie cérébrale sous jacente).
* indications actuelles
  - indications limitées chez les personnes âgées
  - ne doit être utilisé que dans des infections graves à bactéries multirésistantes sensibles à l'imipénème (infections nosocomiales)
  - prescription probabiliste lors de la mise en jeu du pronostic vital
  - tenir compte de la bonne diffusion de la molécule dans les sphères respiratoire et urogénitale

Céphalosporines de 3ème génération injectables chez le sujet âgé (I)

Attention à certains effets indésirables

* **troubles de l'hémostase doses-dépendants**
  * **par perturbations du métabolisme de la vitamine K**
    * présence du radical thiométhyltétrazole (latamoxef, céfopérazone)
    * mais également en l'absence de ce radical (céfotiam)
  * **par modifications de l'agrégabilité plaquettaire (principalement chez le patient insuffisant rénal)**
  * **prévention de ces incidents chez le sujet âgé**
    * éviter systématiquement les posologies élevées de ces molécules
    * surtout chez les patients de réanimation, en nutrition parentérale totale (apports hebdomadaires de vitamine K systématiques)
* **troubles gastro-intestinaux**
  * **avec nausées, diarrhées, liés à des modifications de la flore intestinale**
  * **voire colites pseudo-membraneuses à *Clostridium difficile*.**

Céphalosporines de 3ème génération injectables chez le sujet âgé (II)

Les indications actuelles sont nombreuses

* **indications les plus fréquentes**
  - **infections localisées ou généralisées à bacilles à Gram négatif**
  - **infections à pneumocoque Péni I ou R (céfotaxime, ceftriaxone)**
  - **fièvre chez le neutropénique**
  - **certaines infections à staphylocoques méti R (méningites, ostéites), en association à la fosfomycine**
* **cas particuliers**
  - **infections sévères du sujet âgé, en ville: préférer la ceftriaxone (dose unique de 1 g/ jour), afin d'éviter si possible une hospitalisation**
  - **ceftazidime: doit être réservée aux infections graves (respiratoires, abdominales, urinaires) à *P. aeruginosa*.**

Céphalosporines de 3ème génération orales chez le sujet âgé

* **attention au spectre !!**
  - 4 **pour le céfixime, *S. pneumoniae* péni I ou R, et staphylocoques méti S ou R sont des espèces résistantes**
* **pharmacocinétique**
  - 4 **biodisponibilité des céphalosporines de 3ème génération orales inférieure à celle des céphalosporines de 1ère génération**
* **indications actuelles: à réserver aux infections non sévères**
  - 4 **infections respiratoires inférieures**
    - bronchite chronique
    - surinfection de BPCO
  - 4 **infections urinaires**
    - pyélonéphrite en relais d'une forme injectable (céfixime)

Inhibiteurs de bêtalactamases chez le sujet âgé

* **spectre**
  4 **l'adjonction d'acide clavulanique n'améliore pas l'activité antibactérienne de l'amoxicilline sur les staphylocoques méti R et les pneumocoques Péni I ou R**
* **pharmacocinétique**
  4 **nécessité de diminuer la posologie de l'ensemble des inhibiteurs en cas d'insuffisance rénale**
* **indications**
  4 **amoxicilline + acide clavulanique, ampicilline + sulbactam**
  - pas d'indication en première intention dans les infections urinaires (fréquence de la résistance de *E. Coli* à l'association des deux produits)

  4 **ticarcilline + acide clavulanique, pipéracilline + tazobactam**
  - indications dans les infections intraabdominales, pneumopathies de déglutition et infections d'escarres, souvent plurimicrobiennes.

Aminosides chez le sujet âgé
Généralités (I)

* spectre
  - 4 à l'exception de la streptomycine, ils ont une excellente activité sur la plupart des bacilles à Gram négatif, y compris *P. aeruginosa* et les staphylocoques méti S.
* mécanisme d'action
  - 4 puissamment et rapidement bactéricides
  - 4 activité concentration dépendante
  - 4 effet post-antibiotique prolongé concentration dépendant
  - 4 absence d’effet inoculum
* pharmacocinétique
  - 4 chez le sujet âgé, l’élimination des aminosides, et donc la toxicité, sont indépendantes de l’âge du patient, mais en étroite corrélation avec ses fonctions rénales.

Aminosides chez le sujet âgé Généralités (II)

* **précautions d'emploi**
  - 4 compte tenu de la pharmacocinétique des aminosides et du mécanisme de l'ototoxicité et de la néphrotoxicité, éviter les traitements itératifs et/ou prolongés, particulièrement chez les sujets âgés.
* **interactions médicamenteuses**
  - 4 éviter d'associer les aminosides à tout produit ototoxique et/ou néphrotoxique (amphotéricine B, cisplatine, ciclosporine, daunorubicine, polymyxines,...).
  - 4 les aminosides peuvent potentialiser l'action des curarimimétiques, des myorelaxants et des anesthésiques généraux (risque de blocage neuromusculaire).
  - 4 éviter de mélanger un aminoside dans un même flacon et/ou seringue avec un autre médicament, à cause des incompatibilités physico-chimiques fréquentes.

Risques toxiques des aminosides chez le sujet âgé (I)

* **facteurs de risque de néphrotoxicité**
  - 4 **posologies journalières trop élevées**
  - 4 **traitements prolongés au delà de 10 jours**
  - 4 **insuffisance rénale préexistante**
  - 4 **troubles de l'hémodynamique**
  - 4 **désordres acido-basiques (acidose) ou hydro-électrolytiques (hypovolémie, hyponatrémie, hypokaliémie)**
  - 4 **association à des médicaments néphrotoxiques.**

Risques toxiques des aminosides chez le sujet âgé (II)

L'atteinte cochléovestibulaire est irréversible

- **facteurs de risque de toxicité cochléovestibulaire**
  - **posologies quotidiennes élevées**
  - **traitement prolongé plus de 10 jours**
  - **traitement antérieur par un aminoside**
  - **administration d'autres médicaments ototoxiques**
  - **insuffisance rénale**
  - **atteinte auditive antérieure.**

Risques toxiques des aminosides chez le sujet âgé (III)

Attention aux effets indésirables

* **les risques toxiques des aminosides limitent leur emploi chez les sujets âgés. L'âge constitue un facteur de risque croissant pour les 2 types de toxicité.**
* **la dégradation de la fonction rénale chez beaucoup de sujets âgés, des troubles de l'audition préexistants favorisent à l'évidence la survenue des phénomènes toxiques.**
* **des indications plus restreintes, les traitements courts, le recours aux dosages et aux adaptations posologiques permettent de limiter ce risque toxique chez les sujets âgés.**

Aminosides chez le sujet âgé Indications

* **le rôle des aminosides chez le sujet âgé est limité par l'existence de nombreux produits moins toxiciques et aussi efficaces sur les bacilles à Gram négatif (bêtalactamines, fluoroquinolones).**
* **les aminosides sont**
  - **toujours utilisés en association**
  - **pour une courte durée (5 jours maximum)**
  - **et sont réservés**
    - aux infections sévères à *P. aeruginosa*
    - aux infections à bactéries sensibles uniquement aux aminosides
    - aux infections sévères à entérocoque
    - aux chocs septiques en traitement probabiliste
    - aux états fébriles chez le neutropénique et l'immunodéprimé
    - aux endocardites streptococciques, si la résistance vis à vis de l'aminoside est à bas niveau

Dose unique journalière (DUJ) des aminosides

* **rendue possible par**
  - **les propriétés pharmacodynamiques des AG:**
    - vitesse de bactéricidie fortement concentration - dépendante
    - EPA majeur, prolongé, concentration - dépendant
    - résistance adaptative
  - **les données toxicologiques**

Paramètres pharmacodynamiques corrélés à l'efficacité des aminosides

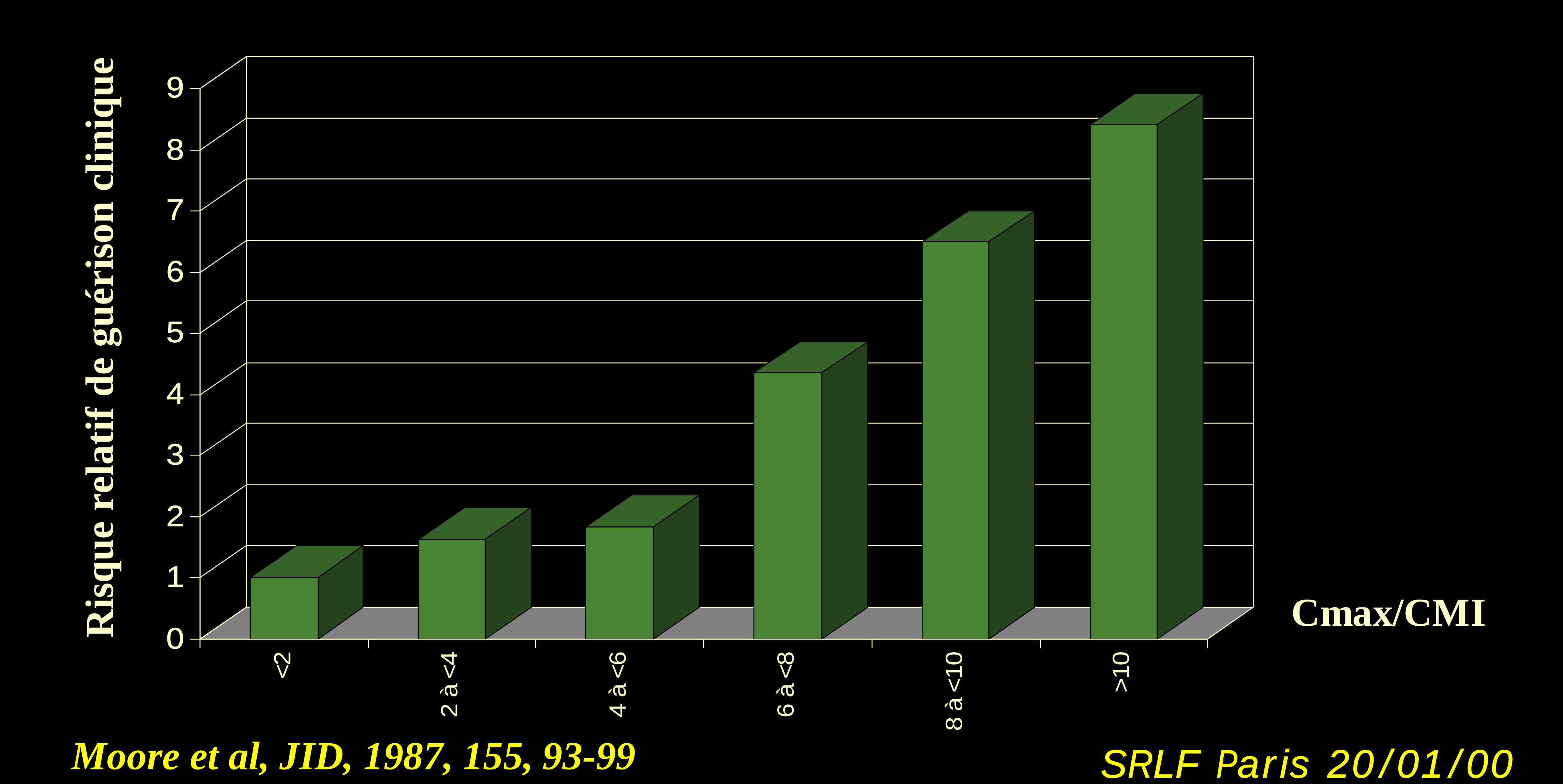
Cmax/CMI

ASC 24h/CMI

Cmax (première) +++

Aminosides

relation Cmax/CMI - guérison clinique



Moore et al, JID, 1987, 155, 93-99

Efficacité et tolérance de la DUJ 9 méta-analyses (I)

- **9 meta-analyses publiées entre 1995 et 1997**
  - **Galloe AM *Eur. J. Clin. Pharmacol*. 1995;48,39-43**
  - **Blaser J *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 1995;14,1029-38**
  - **Hatala R *Ann. Intern. Med*. 1996;124,717-25**
  - **Barza M *BMJ*. 1996;312,338-45**
  - **Ferriols-Lisart R *Am. J. Health Syst. Pharm*. 1996;53,1141-50**
  - **Munckhof WJ *J. Antimicrobial Chemother.* 1996;37,645-63**
  - **Bailey TC *Clinical Infect. Dis.*1997;24,786-95**
  - **Ali MZ *Clinical Infect. Dis*. 1997;24,796-809**
  - **Hatala R *Clinical Infect. Dis*. 1997;24,810-5.**

Méta-analyses de la DUJ: conclusions (II)

* **réponses clinique et microbiologique:**
  - **résultats très en faveur de la DUJ (clinique: 6/8, dont 6 S; bactériologie: 3/6, dont 1S)**
  - **aucune méta-analyse permet de soutenir le concept de la classique DMJ**
* **tolérance:**
  - **diminution vraisemblable de l'incidence de la néphrotoxicité avec la DUJ**
  - **pas d'influence de la DUJ sur la toxicité cochléaire ?**
* **absence d'informations:**
  - **mortalité**
  - **toxicité vestibulaire**

Au total, la DUJ

* **les données expérimentales et cliniques sont en faveur de la DUJ (même dose quotidienne) en terme d'efficacité que de tolérance.**
* **l'utilisation de la DUJ est régulièrement élargie à tous les traitements par les aminosides, à l'exclusion des infections à entérocoques**
* **la DUJ devient le mode d'utilisation préférentiel des aminosides, y compris chez le sujet âgé**

Dosages sériques des aminosides administrés en DUJ

* **les dosages sériques sont nécessaires**
  - **dès la première dose**
    - la valeur au pic (30 minutes après la fin de la perfusion de 30 minutes) permet de juger de l'efficacité potentielle et d'adapter l'importance de la dose suivante.
    - la valeur au creux (24 heures après la dose, juste avant la dose suivante) permet de juger des capacité d'épuration rénale et d'adapter la 3ème dose.
  - **en cas de traitement prolongé au delà de 7 jours (à éviter chez le sujet âgé)**
  - **lorsque les conditions hémodynamiques, acido-basiques, et hydro-électrolytiques sont instables**
  - **en cas de pathologies modifiant la pharmacocinétique des produits**

Optimisation de la posologie en DUJ
Concentrations sériques recommandées *

La valeur des concentrations sériques recommandées en pic et creux varient en fonction de l'aminoside utilisé.

	DUJ (mg/kg)	Cmax**	Cmin***
amikacine	15 - 25	40 - 60	< 2.5
isepamicine	id	id	id
gentamicine	4.5 - 7	15 - 25	< 0.5
netilmicine	6 - 8	15 - 25	< 1

*** mg/l, fonction rénale normale**

**** 30 min après la fin d'une perfusion de 30 min**

***** immédiatement avant l'administration suivante**

Macrolides chez le sujet âgé Généralités

* ils sont classiquement considérés comme des antibiotiques bactériostatiques.
* ils se caractérisent par des concentrations tissulaires et intracellulaires élevées.
* les pneumonies interstitielles atypiques (*Mycoplasma* sp, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella* sp) sont leur indication de choix.
* une attention particulière doit être réservée aux possibles interactions et aux effets secondaires

Macrolides chez le sujet âgé
Effets indésirables

* **troubles digestifs (nausées, vomissements, douleurs abdominales)**
* **réactions d'hypersensibilité (rash maculopapuleux, urticaire, prurit, angio-oedème, détresse respiratoire aiguë), rares (0,5 %)**
* **hépatite cytolytique (rare, observée essentiellement avec l'érythromycine)**
* **acouphènes, voire surdité chez le sujet âgé en cas d’insuffisance rénale ou hépatique.**

Macrolides chez le sujet âgé
Interactions médicamenteuses (I)

Beaucoup moins importantes avec les molécules récentes

* **interférences à prendre en compte**
  - 4 **les macrolides augmentent les taux sériques de la bromocriptine (Bromokin ® , Parlodel ®): accroissement de l'activité antiparkinsonienne ou apparition de dyskinésies.**
  - 4 **la josamycine et l'érythromycine majorent les effets indésirables du triazolam (Halcion ®): troubles du comportement.**
  - 4 **la josamycine, l'érythromycine et la roxithromycine augmentent les taux sériques de ciclosporine.**
  - 4 **l'association à la théophylline doit être surveillée pour la clarithromycine (Zéclar ® , Naxy ®), la josamycine, la roxithromycine**

Macrolides chez le sujet âgé
Interactions médicamenteuses (II)

Beaucoup moins importantes avec les molécules récentes

* **association déconseillée**
  - **érythromycine et théophylline**
* **association contre-indiquée**
  - **macrolides et ergotamine et dihydroergotamine: risque d'ergotisme avec nécrose des extrémités.**
  - **érythromycine, clarithromycine, josamycine et antihistaminiques H1 (aztémizole : Hismanal ®): troubles du rythme cardiaque (torsades de pointe).**

Fluoroquinolones chez le sujet âgé
Généralités (I)

* **spectre**
  * 4 **seule la ciprofloxacine conserve une activité intéressante sur *P. aeruginosa* (espèce inconstamment sensible)**
  * 4 **seule la sparfloxacine a une bonne activité sur *S. pneumoniae***
* **mécanisme d'action, résistance**
  * 4 **antibiotiques bactéricides**
  * 4 **résistance acquise par mutations chromosomiques**
    - **modification de la cible affectant la DNA gyrase**
    - **et/ou diminution de la perméabilité liée à une modification des porines**
    - **taux de mutation variables selon les espèces et la concentration d'antibiotique**
    - **utilisation en monothérapie proscrite**
      - – **pour les infections à inoculum élevé (sauf infections urinaires)**
      - – **et/ou en cas de diffusion tissulaire limitée**

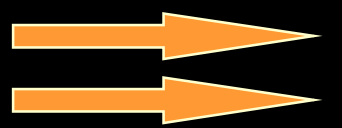
Fluoroquinolones chez le sujet âgé Généralités (II)

* **paramètre pharmacodynamique corrélé à l'efficacité**
  - 4 **ASC 24 h / CMI > 100**
* **paramètre pharmacodynamique corrélé à la prévention de l'émergence de mutants résistants**
  - 4 **Cmax/CMI ≥ 8 - 10**

Fluoroquinolones
Relation ASC 24h/CMI et efficacité (I)

* **modèles animaux**
  - **pneumonie, péritonite, sepsis, infection de la cuisse**
  - **souris, rat, cobaye**
  - **bactéries à Gram positif et négatif**

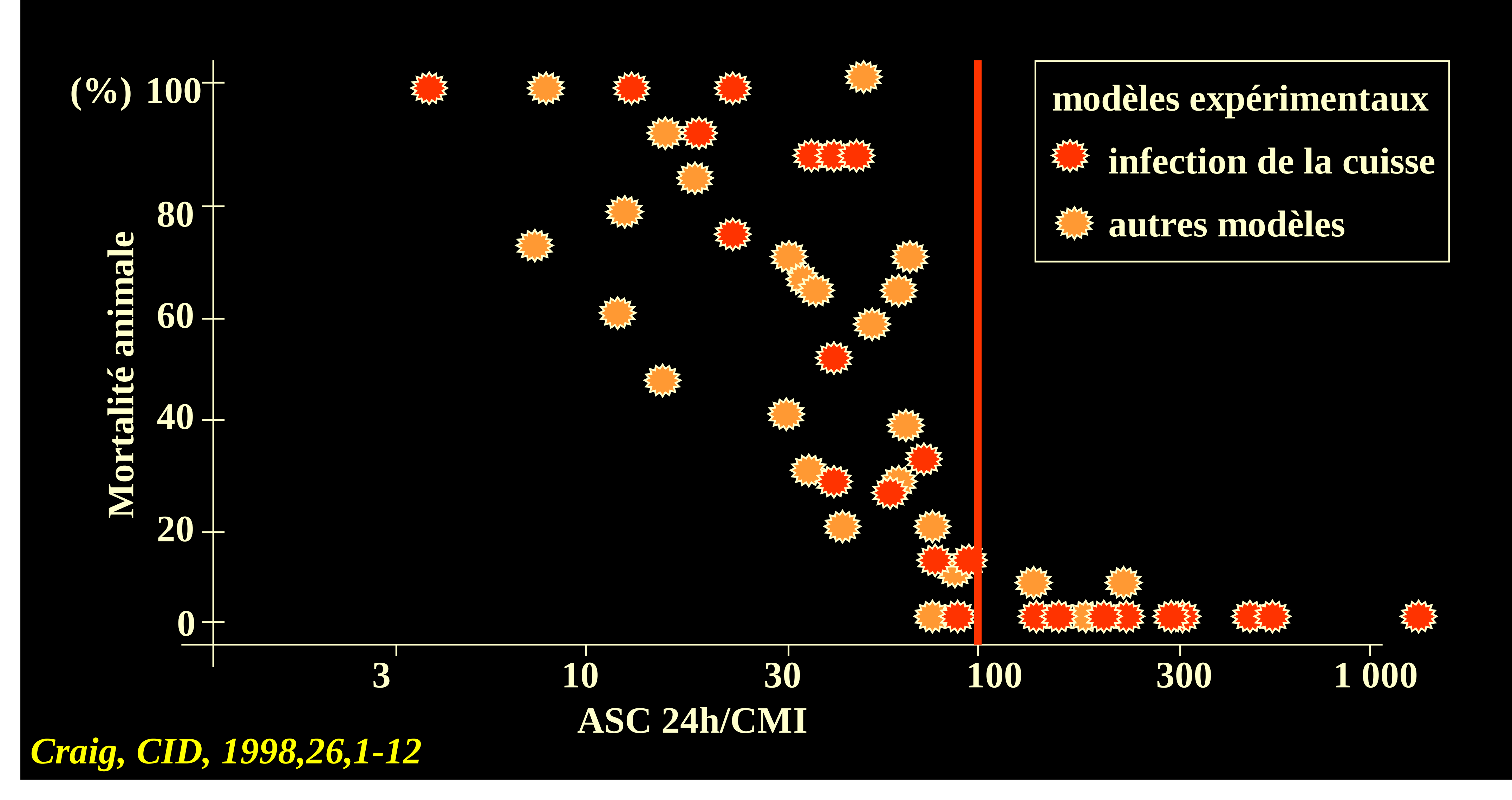
- **ASC 24h/CMI < 30** → **mortalité > 50%**
- **ASC 24h/CMI ≥ 100** → **survie = 100%**



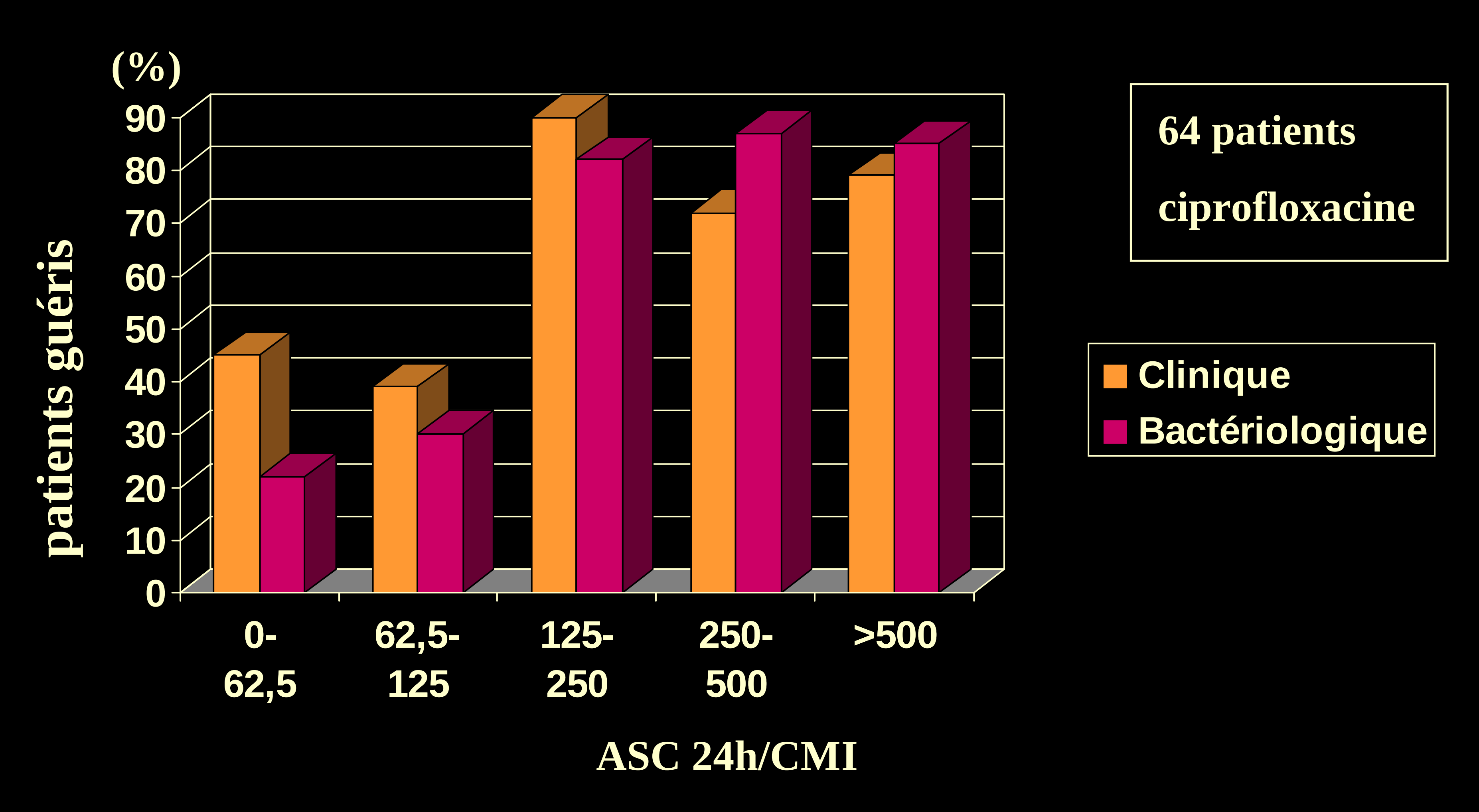
* **survie de 100% quand les concentrations sériques sont supérieures en permanence sur 24 heures à 4 fois la CMI**

Craig, CID, 1998,26,1-12

Fluoroquinolones
Relation ASC 24h/CMI et efficacité (II)



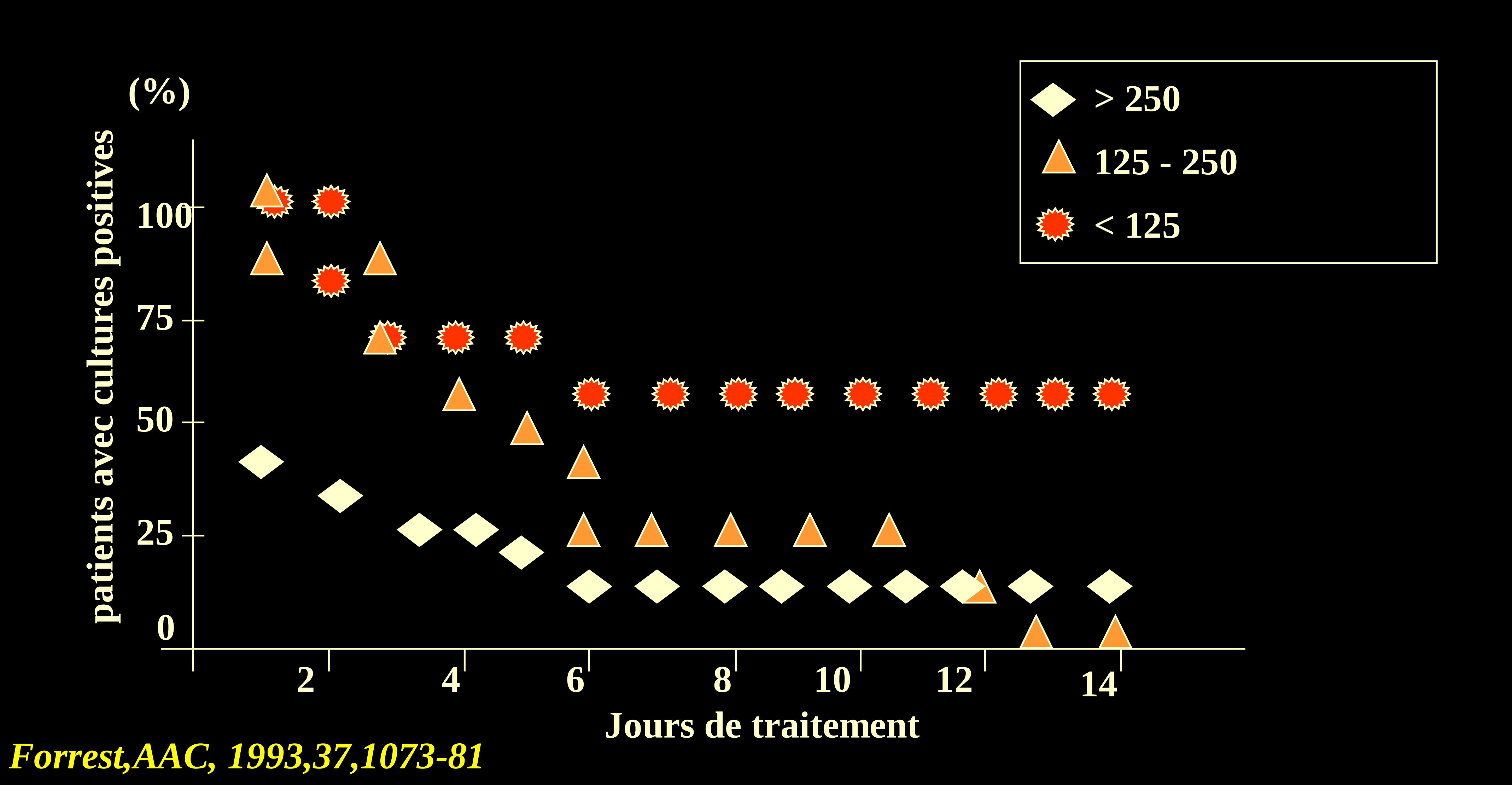
Fluoroquinolones
Relation ASC 24h/CMI et efficacité (III)



Forrest,AAC, 1993,37,1073-81

Fluoroquinolones

Relation ASC 24h/CMI et efficacité (IV)



Forrest,AAC, 1993,37,1073-81

Fluoroquinolones chez le sujet âgé Pharmacocinétique

* **généralités**
  - 4 **biodisponibilité par voie orale excellente surtout pour ofloxacine et péfloxacine**
  - 4 **diffusion tissulaire et pénétration intracellulaire très bonnes**
  - 4 **élimination**
    - urinaire sous forme inchangée pour norfloxacine, ofloxacine, énoxacine, lomefloxacine
    - urinaire après métabolisme hépatique pour péfloxacine
    - urinaire et hépatique pour ciprofloxacine
* **chez le sujet âgé**
  - 4 **valeurs des pics et des aires sous courbe plus élevées**
  - 4 **volume de distribution diminué**
  - 4 **diminution de la clairance rénale et allongement de la demi-vie d'élimination des fluoroquinolones à élimination urinaire sous forme inchangée**
  - 4 **réduire la posologie des produits éliminés presque exclusivement par voie rénale (ofloxacine notamment) pour une clairance de la créatinine < 50 ml/mn.**

Fluoroquinolones chez le sujet âgé Indications essentielles (I)

* **infections urinaires**
  * **non parenchymateuses: le traitement monodose a des indications jusqu'à 60 ans, mais au delà de 60 ans un traitement de 3 à 7 jours est préférable**
  * **parenchymateuses : ofloxacine ou ciprofloxacine peuvent être utilisées seules ou en association (privilégier la voie orale)**
* **infections génitales**
  * **traitement de référence de la prostatite (6 semaines en cas de prostatite aiguë, au moins 3 mois en cas de forme chronique)**
* **infections ORL**
  * **indication possible**
    * sinusites chroniques
    * otites malignes externes (*Pseudomonas* sp.)
    * otites chroniques (ciprofloxacine).
  * **sparfloxacine en cas de sinusite à pneumocoque résistant à la pénicilline**

Fluoroquinolones chez le sujet âgé Indications essentielles (II)

* **infections respiratoires basses**
  - **traitement probabiliste des pneumonies communautaires**
    - pas d'indication en monothérapie (activité insuffisante sur *S. pneumoniae)*
    - utilisation possible en alternative à un macrolide
      - en association à une bêtalactamine (pneumonie avec signes de gravité)
      - en relais d'une bêtalactamine en cas d'échec de cette dernière.
  - **autres indications**
    - pneumonies à bactéries à développement intracellulaire
    - surinfection de bronchopneumopathie chronique obstructive
    - pneumonie nosocomiale en association
    - légionellose
  - **indications spécifiques**
    - sparfloxacine, active sur *S. pneumoniae*, en alternative aux bêtalactamines
    - probabilité élevée d'infection à bacille à Gram négatif chez le sujet âgé (troubles de la déglutition, infection nosocomiale, long séjour)

Fluoroquinolones chez le sujet âgé Indications essentielles (III)

* **infections ostéo-articulaires**
  - 4 **utilisation indispensable au stade initial du traitement.**
* **infections oculaires**
  - 4 **collyres à base de fluoroquinolones pour le traitement des infections superficielles de l'œil et de ses annexes, après avis ophtalmologique.**
* **infections des parties molles**
  - 4 **traitement des surinfections d'ulcères variqueux, des escarres, des plaies, des abcès sous cutanés (activité variable sur les streptocoques selon les molécules).**
* **autres indications, uniquement en association**
  - 4 **bactériémies communautaires et nosocomiales**
  - 4 **états fébriles chez les granulopéniques**
  - 4 **méningites purulentes secondaires (en association avec une céphalosporine de 3ème génération ou la fosfomycine).**

Fluoroquinolones chez le sujet âgé Effets indésirables (I)

* **troubles digestifs**
* **accidents neurologiques**
  * **anxiété, nervosité, insomnie, agitation, psychose.**
  * **crises convulsives**
    * avec des facteurs prédisposants (alcoolisme, maladie cérébrale et/ou vasculaire, insuffisance rénale par l'augmentation des concentrations sériques et tissulaires.
    * risque majoré par l'association d'AINS.
  * **myoclonies**
* **effets rhumatologiques, fréquents chez le sujet âgé**
  * **myalgies surtout matinales, arthralgies**
  * **tendinopathie, surtout avec la péfloxacine,**
    * **risque de rupture tendineuse (tendon d'Achille)**
    * **plus fréquents chez le sujet âgé**
    * **lors de traitements prolongés ou en cas de corticothérapie.**

Fluoroquinolones chez le sujet âgé Effets indésirables (II)

* **phototoxicité et réactions cutanées**
  - **accidents de photosensibilisation, fréquents et graves avec la sparfloxacine**
  - **réactions cutanées de type allergique**
* **troubles rénaux**
  - **cristallurie, parfois avec hématurie, si traitement à doses élevées**
  - **chez le sujet âgé, insuffisances rénales réversibles (ciprofloxacine, norfloxacine)**
* **autres effets indésirables**
  - **cytolyse hépatique exceptionnelle**
  - **leucopénies, hémolyses, thrombopénies doses dépendantes**
  - **cataractes**
  - **colonisation digestive par des levures, à l'origine de diarrhée avec risque de déshydratation chez les patients âgés grabataires, dénutris.**

Fluoroquinolones chez le sujet âgé Précautions d'utilisation

Adaptation posologique nécessaire

* **insuffisance hépatocellulaire**
  * 4 **réduction de posologie pour péfloxacine et ciprofloxacine en cas d'insuffisance hépatocellulaire sévère avec ascite**
* **sujet âgé**
  * 4 **ofloxacine: la diminution de la fonction rénale**
    * entraîne une augmentation de sa demi-vie
    * nécessite une adaptation de la posologie (diminution de posologie et espacement des doses), spécialement quand la clairance de créatinine est < 50 ml/minute.
  * 4 **pas d'adaptation posologique pour ciprofloxacine,**
  * 4 **réduire la posologie de péfloxacine de moitié chez les sujets âgés > 70 ans.**
* **insuffisance rénale sévère**
  * 4 **diminution de posologie et espacement des doses d'ofloxacine.**

Fluoroquinolones chez le sujet âgé
Interactions médicamenteuses

* **absorption digestive**
  - 4 **diminuée (facteur 4 à 10) par les antiacides à base d'aluminium/magnésium**
  - 4 **même interaction entre sucralfate et norfloxacine**
  - 4 **intervalle nécessaire d'au moins 2 heures entre la prise de ces médicaments**
* **potentialisation de la théophylline**
  - 4 **association contre indiquée avec l'énoxacine**
  - 4 **nécessité de surveiller les taux avec ciprofloxacine et ofloxacine**
* **l'association d'AINS majore les risques d'accidents convulsifs**
* **autres interactions**
  - 4 **énoxacine et caféine ou fenbufène**
  - 4 **norfloxacine et ciclosporine**
  - 4 **sparfloxacine et digitaliques.**
  - 4 **acide nalidixique et melphalan (risque d'entérocolite hémorragique mortelle)**

Fosfomycine chez le sujet âgé
Généralités

* **doit toujours être utilisée en association à cause du risque élevé et rapide de sélection de mutants résistants de haut niveau.**
* **bonne diffusion dans le LCR (30 à 50 %), le tissu osseux (20 %), les sécrétions bronchiques (15 %).**
* **élimination urinaire exclusive sous forme active.**
* **indications:**
  - **infections à staphylocoques méti-S et méti-R**
    - méningites et ventriculites nosocomiales
    - infections aiguës ostéoarticulaires
    - endocardites
  - **infections à *Pseudomonas* sp (indication sur antibiogramme)**
* **la fosfomycine IV n'est pas utilisable par voie orale (irritation gastrique).**

Fosfomycine chez le sujet âgé
Effets indésirables de la voie IV

Une attention particulière doit être réservée aux possibles interactions et aux effets secondaires.

- **apports sodés importants (4 g/j), responsables d'œdèmes chez les insuffisants rénaux et cardiaques.**
- **hypokaliémie (par augmentation de la kaliurèse).**
  - **surtout en cas d'alimentation parentérale exclusive**
  - **avec un risque accru quand associée avec les aminosides, les diurétiques thiazidiques**
  - **nécessitant une surveillance trihebdomadaire de l'ionogramme sanguin.**
- **veinites, dont la survenue est limitée par la perfusion lente.**

Glycopeptides chez le sujet âgé Généralités (I)

* **spectre**
  4 **limité aux bactéries à Gram positif**
* **mécanisme d'action**
  4 **bactéricidie lente et temps-dépendante**
  4 **avec une efficacité maximale obtenue lorsque la concentration est maintenue en permanence au dessus de 4 ou 5 fois la valeur de la CMI**
* **résistances acquises rares**
  4 **résistance à la teicoplanine de certains staphylocoques à coagulase négative méti-R, avec sensibilité maintenue à la vancomycine.**
  4 **moindre sensibilité à la vancomycine et à la teicoplanine de certains staphylocoques dorés méti-R (2% environ) (GISA).**
  4 **résistance à la vancomycine chez certaines souches de *E. faecium, E. faecalis, E. gallinarum* et *E. avium,* avec sensibilité à la teicoplanine maintenue ou non**

Glycopeptides chez le sujet âgé Généralités (II)

* **pharmacocinétique**
  - 4 **non absorbés par voie orale**
  - 4 **diffusion tissulaire**
    - bonne dans le liquide pleural, synovial, ascitique et péricardique
    - nulle dans le LCR lorsque les méninges sont saines, variable lorsqu'elles sont inflammatoires
    - dans l'os et le poumon semble supérieure pour la teicoplanine.
  - 4 **élimination rénale sans métabolisation préalable**
  - 4 **importantes variations interindividuelles de la demi-vie d'élimination**
  - 4 **chez les sujets âgés**
    - augmentation de la demi-vie d'élimination lorsque la clairance rénale est diminuée
    - augmentation du volume de distribution

Glycopeptides chez le sujet âgé Indications (I)

L'utilisation des glycopeptides doit correspondre à des indications reconnues et recommandées.

* **traitement curatif par voie parentérale**
  - 4 **infections sévères à staphylocoque méti-R**
    - bactériémies
    - endocardites
      - vancomycine à la dose de 30 mg/kg/j, ou la teicoplanine à la dose de 12 mg/kg/j, à augmenter en fonction des taux sériques
      - vérification indispensable des taux sériques résiduels, compris entre 20 et 30 mg/l
    - péritonites, médiastinites
    - infections ostéo-articulaires
    - méningite, ventriculite sur valve de dérivation
      - la vancomycine à forte dose en perfusion continue ou discontinue a montré de bons résultats
    - infections sur cathéter ou chambre implantable

Glycopeptides chez le sujet âgé
Indications (II)

L'utilisation des glycopeptides doit correspondre à des indications reconnues et recommandées.

* **traitement curatif par voie parentérale**
  - **infections à staphylocoques méti-S, streptocoque, entérocoque et pneumocoque**
    - uniquement chez les patients intolérants aux bêtalactamines.
  - **méningites à pneumocoque à sensibilité diminuée à la pénicilline**
  - **traitements probabilistes des épisodes fébriles chez les patients neutropéniques**
    - selon l'écologie locale, en première intention
    - ou en l'absence de réponse à une antibiothérapie à large spectre active sur les bacilles à Gram négatif.

Glycopeptides chez le sujet âgé Indications (III)

L'utilisation des glycopeptides doit correspondre à des indications reconnues et recommandées.

- **traitement curatif par voie orale**
  - **colites pseudomembraneuses à *C. difficile***
    - vancomycine uniquement en 2ème intention
  - **entérocolites staphylococciques.**
- **traitement préventif**
  - **prophylaxie de l'endocardite bactérienne**
    - uniquement chez le patient intolérant aux bêtalactamines
  - **antibioprophylaxie chirurgicale**
    - dans les services à prévalence d'infections à staphylocoque méti-R élevée
    - après avis du CLIN
    - et uniquement pour la chirurgie cardiaque, vasculaire ou orthopédique

Glycopeptides chez le sujet âgé Non indications

* **prophylaxie de routine**
  - 4 **patient de chirurgie sans allergie grave aux betalactamines**
  - 4 **patient neutropénique**
  - 4 **patient avec cathéter veineux central (locale et générale)**
* **traitement probabiliste**
  - 4 **patient neutropénique fébrile non à risque d'infection à bactérie à Gram + résistant**
* **décontamination du tube digestif**
* **traitement documenté**
  - 4 **patient avec 1 seule hémoculture positive à SCN**
  - 4 **patient avec une colite pseudo-membraneuse à *C. difficile* (1ère intention)**
  - 4 **patient colonisé par un SARM**
  - 4 **patient en dialyse pour lequel un confort de traitement est souhaité**

Hospital Infection Control Practices Advisory,MMWR,1995;44:1-13

Glycopeptides
Posologie - mode d'emploi (I)

* relation entre concentration plasmatique et efficacité clinique et/ou certains effets indésirables.
* absence de correlation satisfaisante entre les doses administrées et les concentrations plasmatiques obtenues.
* nécessité d'adapter les posologies en fonction des objectifs de concentration qui dépendent de la CMI de l'espèce bactérienne, du site de l'infection, de l'état du patient.

Glycopeptides Posologie - mode d'emploi (II)

Absence de relation entre doses administrées et concentrations plasmatiques

* **perfusion continue de vancomycine**
  - **adultes, dose de charge initiale de 500 mg, puis 2 g/j***
    - valeurs maximales: 26.5 à 43.1 mg/L
    - valeurs au steady-state: 7.96 à 43.0 mg/L
  - **adultes, méningites post-neurochirurgicales, 35 à 66 mg/kg/j****
    - conc. sériques: 21 ± 5 à 46.1 ± 9 mg/L
    - conc. LCR: 4.5 à 12.7 mg/L
  - **enfants avec infections ventriculaires, 40 mg/kg/j *****
    - Conc. sériques: 6 - 50 mg/L, conc. LCR: 1 - 3.2 mg/L

***James,AAC,1996;40:696-700; **Brinquin,Presse Med,1993;22:1815-7;**
*****Barois,Presse Med, 1986;15:1805-8***

Glycopeptides
Posologie - mode d'emploi (I I I)

* **vancomycine**
  - 4 **posologie usuelle chez l'adulte : 1 g / 12 h**
  - 4 **infections méningées : 40 à 60 mg/kg/j en 4 perfusions (≥ 1 h) ou en perfusion continue**
  - 4 **chez le sujet âgé à fonction rénale normale: : 750 mg / 12h en première intention.**
* **teicoplanine**
  - 4 **posologie usuelle chez l'adulte: 400 mg le 1er jour, puis 200 mg/24h.**
  - 4 **infections sévères : 6 mg/kg (12mg/kg dans l'endocardite) par voie IV toutes les 12 h pendant 1 à 4 jours, puis 400 mg/24h IM ou IV.**
  - 4 **en cas d'insuffisance rénale, posologie adaptée en fonction de la concentration à la vallée à partir du 4ème jour de traitement.**

Glycopeptides
Posologie - mode d'emploi (IV)

Administration continue

* **plusieurs études cliniques**
  - **infections sur cathéter chez l'enfant**
  - **bactériémies**
  - **méningites de l'enfant**
  - **méningites post-opératoires de l'adulte**
  - **méningites à *S. pneumoniae* résistant à la pénicilline**
  - **grands brûlés infectés**
  - **infections à staphylocoques résistants à la méticilline en réanimation**
* **intérêt**
  - **simplification du suivi thérapeutique, avec un seul objectif de concentration**
  - **équivalence d'efficacité et de tolérance**
  - **réduction des coûts de suivi thérapeutique**